

# Algie vasculaire de la face

H Massiou

**Résumé.** – L'algie vasculaire de la face est une céphalée essentielle caractérisée par des douleurs extrêmement sévères, strictement unilatérales, à prédominance orbitaire, évoluant par crises quotidiennes durant de 15 à 180 minutes, survenant en moyenne une à trois fois par jour. Elles sont accompagnées par une injection conjonctivale homolatérale, un larmolement, une rhinorrhée ou une congestion nasale, un ptosis et un myosis. La prévalence de l'algie vasculaire de la face est d'environ 0,1%, avec une forte prépondérance masculine. Dans la forme épisodique, qui concerne 80 à 90 % des patients, les crises surviennent par salves, qui durent de 2 à 8 semaines en moyenne et se reproduisent une à deux fois par an. Dix pour cent des patients souffrent d'une forme chronique. Le déclenchement de la crise serait lié à un générateur central situé dans la substance grise postérieure de l'hypothalamus. Le sumatriptan en sous-cutané ou l'oxygène permettent d'interrompre rapidement les crises chez la plupart des patients. Le traitement préventif des crises de première intention est généralement le vérapamil. En cas d'échec, on peut utiliser dans la forme épisodique la corticothérapie ou le méthysergide, qui ne doit pas être associé au sumatriptan. Dans la forme chronique, le traitement de seconde intention est le lithium.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** algie vasculaire de la face, hypothalamus, sumatriptan, oxygène, vérapamil, lithium.

## Introduction

L'algie vasculaire de la face (AVF) est une céphalée essentielle beaucoup plus rare que la migraine ou les céphalées de tension. Elle est caractérisée par des douleurs extrêmement sévères, strictement unilatérales, à prédominance orbitaire, évoluant par crises quotidiennes durant de 15 à 180 minutes, survenant en moyenne une à trois fois par jour. Elles sont accompagnées par une injection conjonctivale homolatérale, un larmolement, une rhinorrhée ou une congestion nasale, un myosis, un ptosis, un œdème de la paupière. L'homme est touché beaucoup plus souvent que la femme. Dans la forme épisodique, qui concerne 80 à 90 % des patients, les crises surviennent par salves, appelées accès ou épisodes, qui durent de 2 à 8 semaines en moyenne et se reproduisent une à deux fois par an. La forme chronique, rare, survient soit d'emblée, soit après quelques années de forme épisodique.

Le diagnostic d'AVF est dans la plupart des cas évident, tant la symptomatologie est stéréotypée. Pourtant, il est souvent méconnu, d'où un retard à la prescription des traitements efficaces actuellement disponibles. Il est donc très important que les neurologues soient familiers avec le diagnostic et le traitement de cette affection extrêmement douloureuse.

## Historique

Les premières descriptions cliniques remontent au XVII<sup>e</sup> siècle, et l'affection a ensuite été décrite sous diverses appellations : migraine

rouge, névralgie sphéno-palatine de Sluder, érythroprosopalgie, névralgie ciliaire, syndrome du nerf nasal de Charlin, névralgie vidienne, érythromélgie, névralgie du grand nerf pétreux superficiel, céphalée histaminique de Horton... Le terme retenu par la classification internationale des céphalées<sup>[36]</sup> est celui de *cluster headache* qui a été introduit en 1952 par Kunkle<sup>[46]</sup>. Il a le mérite de rappeler l'un des caractères essentiels de l'affection, qui est sa survenue en salves (*cluster*). La traduction française par le terme d'« algie vasculaire de la face » est moins satisfaisante, d'autant que les mécanismes physiopathologiques actuellement incriminés sont principalement d'origine centrale même si une participation vasculaire est présente, mais ce terme est utilisé depuis des dizaines d'années, et il a été officialisé dans la traduction de la classification internationale des céphalées<sup>[57]</sup>.

## Épidémiologie

La prévalence de l'AVF est actuellement estimée à environ 0,1 %. Il existe une nette prépondérance masculine, avec un sex-ratio homme/femme qui varie selon les études entre 2,5 et 7,1 /1<sup>[2, 22, 42, 53]</sup>. L'âge moyen de début de la maladie se situe autour de 28 ans ; dans une étude récente<sup>[4]</sup> les âges extrêmes allaient de 6 à 67 ans. L'AVF a été décrite dans toutes les races.

Un tabagisme important (plus de 20 cigarettes jour) et une consommation d'alcool élevée (au moins un litre de vin par jour ou son équivalent) sont retrouvés significativement plus souvent chez les patients souffrant d'AVF que chez des patients contrôles ou souffrant de migraine ou de céphalées de tension<sup>[55]</sup>. Cependant, l'arrêt de l'alcool ou du tabac n'apparaît pas corrélé avec une modification de l'évolution de la maladie. Dans la description de Graham<sup>[34]</sup>, les hommes souffrant d'AVF étaient décrits comme ayant un aspect léonin. Des mesures craniométriques effectuées chez des patients souffrant d'AVF ont retrouvé des résultats

Hélène Massiou : Praticien hospitalier, AP-HP, hôpital Lariboisière, service de neurologie, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France.

significativement différents par rapport à un groupe témoin, en faveur d'une étroitesse des étages antérieur et moyen de la base du crâne chez les patients, et donc peut-être d'une loge caverneuse plus étroite<sup>[1]</sup>; ces résultats restent néanmoins à confirmer en imagerie par résonance magnétique (IRM) quantifiée.

Il a été suggéré que les patients atteints d'algie vasculaire sont ambitieux, travaillent beaucoup, et ont des traits de personnalité obsessionnels mais également des sentiments de dépendance et d'inadéquation<sup>[27, 34, 43]</sup>. Cependant, il n'a pas été retrouvé de différence de profil psychologique avec les autres groupes de céphalalgiques<sup>[11]</sup>. Certains auteurs ont signalé une incidence accrue d'ulcère peptique, de coronaropathie et d'antécédent de traumatisme crânien<sup>[15, 44, 56]</sup>. Chez les patients ayant eu un traumatisme crânien unilatéral avec perte de connaissance, il a été noté que l'AVF apparaissait plus souvent du même côté que le traumatisme.

La comorbidité entre migraine et AVF n'est pas clairement établie, les résultats de plusieurs études étant contradictoires<sup>[16, 44, 47, 56]</sup>. Dans une publication récente<sup>[4]</sup>, la prévalence de la migraine était de 26 % chez les patients atteints d'AVF, donc plus élevée que celle observée dans la population générale. Une histoire familiale de migraine et d'AVF est également notée avec une plus grande fréquence chez les patients atteints d'AVF, suggérant une prédisposition génétique aux céphalées essentielles<sup>[62, 67, 81]</sup>.

## Génétique

Une histoire familiale a été retrouvée chez 1,9 à 6,7 % des patients souffrant d'AVF<sup>[13, 45, 79]</sup>, et des cas ont été publiés chez des jumeaux homozygotes<sup>[10, 69, 77]</sup>. Deux études ont montré un accroissement du risque d'AVF de 14 à 45 fois chez les membres de la famille au premier degré des sujets atteints<sup>[45, 72]</sup>. Les résultats d'une analyse de ségrégation complexe sont en faveur d'une transmission autosomale dominante de l'AVF dans certaines familles<sup>[73]</sup>.

## Clinique

Les critères diagnostiques de l'AVF selon la classification de l'International Headache Society sont indiquées dans le tableau I. La forme épisodique est caractérisée par la survenue d'au moins deux périodes de crises durant de 7 jours à 1 an, séparées par des rémissions d'au moins 14 jours. Habituellement, ces périodes durent de 2 semaines à 3 mois. Dans l'algie vasculaire chronique, les crises surviennent pendant plus de 1 an, sans rémission ou avec des rémissions durant moins de 14 jours.

Qu'il s'agisse d'une forme épisodique ou chronique, les caractères des crises sont les mêmes, et tellement singuliers et stéréotypés que le diagnostic s'impose dès leur description par le patient, sans qu'il y ait besoin d'examen complémentaires.

### DOULEUR

Elle est strictement unilatérale, avec un maximum qui siège dans la majorité des cas dans la région orbitaire ou périorbitaire. Elle peut y rester localisée, mais le plus souvent elle irradie de façon homolatérale vers le front, la tempe, la pommette, la joue, la gencive supérieure. Plus rarement, elle s'étend aussi à la gencive inférieure, au palais, à la mâchoire inférieure, à la narine, touchant ainsi toute l'hémiface, ou encore à l'oreille, à tout l'hémicrâne, à la nuque, voire à l'épaule du même côté. Chez la grande majorité des patients, cette douleur strictement unilatérale touche toujours le même côté. Dans certains cas cependant, elle peut changer de côté d'un épisode à l'autre ou, plus rarement, au cours du même épisode. Il s'agit d'une douleur extrêmement sévère, continue, décrite comme une brûlure, une sensation de déchirement, d'écrasement, comme un couteau que l'on enfonce et que l'on tourne, ou comme un fer rouge qui brûle l'œil. Plus rarement, elle est pulsatile, avec parfois des paroxysmes brefs de 1 à 2 secondes. Il n'existe habituellement aucun prodrome,

**Tableau I. – Critères diagnostiques de l'algie vasculaire de la face (AVF) (International Headache Society<sup>[36, 37]</sup>).**

Critères communs aux différents types d'AVF
<p>A. Au moins cinq crises répondant aux critères de B à D.</p> <p>B. Douleurs sévères unilatérales orbitaires, supraorbitaires ou temporales durant de 15 à 180 minutes sans traitement.</p> <p>C. La céphalée est associée à au moins un des caractères suivants survenant du côté de la douleur :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Injection conjonctivale</li> <li>2. Larmoiement</li> <li>3. Congestion nasale</li> <li>4. Rhinorrhée.</li> <li>5. Sudation du front et de la face</li> <li>6. Myosis</li> <li>7. Ptosis</li> <li>8. Œdème de la paupière</li> </ol> <p>D. Fréquence des crises : 1 à 8 par jour.</p> <p>E. Au moins un des caractères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. L'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas un désordre organique</li> <li>2. L'histoire, l'examen physique et neurologique suggèrent un désordre organique mais celui-ci est écarté par les investigations appropriées</li> <li>3. Un désordre organique existe mais les crises d'AVF ne sont pas apparues pour la première fois en liaison temporelle étroite avec celui-ci</li> </ol>
AVF de type épisodique
<p>A. Au moins deux périodes d'algie faciale correspondant à l'ensemble des critères de l'algie vasculaire de la face.</p> <p>B. Les périodes durent de 7 jours à moins de 1 an, et sont séparées par des rémissions d'au moins 14 jours.</p>
AVF de type chronique
<p>A. Les algies faciales correspondent à l'ensemble des critères de l'algie vasculaire de la face.</p> <p>B. Absence de phase de rémission pendant 1 an ou plus, ou avec des rémissions durant moins de 14 jours.</p>

la douleur débute rapidement et atteint son paroxysme en quelques minutes ; elle dure entre 15 et 180 minutes, la médiane se situant autour de 90 minutes. Elle diminue ensuite rapidement pour disparaître en quelques minutes. Parfois, beaucoup plus rarement que dans la migraine, la douleur est annoncée par une sensation de faim, une vague gêne oculaire, une brûlure ou une congestion nasale. Dans la plupart des cas, les patients ne souffrent pas entre les crises. Chez certains d'entre eux cependant, persiste entre elles une vague gêne douloureuse ou une sensation de pression dans la région orbitaire du même côté que les crises.

### SYMPTÔMES ASSOCIÉS À LA DOULEUR

Des symptômes traduisant une dysfonction du système nerveux autonome sont quasi constants durant les crises ; seuls 3 % des patients ne les ont pas<sup>[18]</sup>. Ils siègent pratiquement toujours du côté de la douleur. Le larmoiement est le signe le plus fréquent, rapporté dans 82 à 91 % des cas. Une injection conjonctivale, une congestion nasale ou une rhinorrhée, un ptosis et/ou un myosis, sont observés dans trois quarts des cas. D'autres symptômes d'accompagnement sont plus rares : nausées, vomissements, phonophobie, photophobie, osmophobie, hypersudation ou rougeur de l'hémiface, hyperesthésie dans le territoire de la douleur. Durant la crise, le comportement du patient est très particulier<sup>[5]</sup> : il est généralement agité, marche de long en large, une main cachant ou comprimant l'œil douloureux. Il est incapable de faire quoi que ce soit, tourne parfois comme un ours en cage, dit avoir envie de se cogner la tête contre les murs, de s'arracher l'œil ou de se jeter par la fenêtre.

La survenue de symptômes d'aura migraineuse associés à des crises d'algie vasculaire a été rapportée chez 6 % des patients souffrant d'AVF<sup>[75]</sup>. Dans une étude récente<sup>[4]</sup>, 36 % de ces patients avaient une histoire de migraine avec aura (40 %), ou sans aura (60 %) ; il s'agissait dans la majorité des cas d'aura visuelle, beaucoup plus rarement d'aura sensitive ou motrice. L'auteur suggère que l'aura migraineuse survient chez les patients qui possèdent le gène de susceptibilité correspondant.

### FACTEURS DÉCLENCHANTS

L'alcool, même en faible quantité, est un facteur déclenchant des crises durant les accès, mais pas durant les phases de rémission. D'autres facteurs déclenchant de la crise ont été notés : les traumatismes craniofaciaux, l'artériographie cérébrale, la désaturation survenant lors du sommeil paradoxal chez les patients présentant un syndrome d'apnée du sommeil, la nitroglycérine et par extension les dérivés nitrés, l'histamine et les vasodilatateurs.

Chez les femmes, contrairement à ce qui est observé dans la migraine, il n'y a pas de corrélation entre l'évolution de l'AVF et la puberté, les règles, la contraception orale, la ménopause et son traitement hormonal substitutif. Une rémission de l'AVF durant la grossesse a été décrite [22].

### EXAMEN CLINIQUE

Au cours d'une crise, outre les signes locaux déjà mentionnés, on peut parfois observer une élévation tensionnelle systolodiastolique de 25-50 mmHg, et des modifications du rythme cardiaque : augmentation de la fréquence cardiaque en début de crise, diminution relative après les crises, et troubles du rythme à type d'extrasystoles ventriculaires, d'épisode transitoire de fibrillation auriculaire, et de bloc auriculoventriculaire du premier degré ou de bloc sino-auriculaire [70, 71].

En dehors des crises, l'examen neurologique et général est strictement normal, sauf chez certains patients, où un ptosis ou un syndrome de Claude Bernard-Horner persistent du côté où siègeait la douleur, en particulier après plusieurs années d'évolution de la maladie. Toute autre anomalie doit faire récuser le diagnostic.

### PÉRIODICITÉ DES CRISES

Dans l'AVF, les crises ont une double périodicité, circadienne - avec un horaire et une fréquence de crises relativement fixes - et circannuelle, définissant les deux types, chronique et épisodique.

#### ■ Périodicité circadienne

La majorité des patients a une à trois crises par 24 heures ; dans plus de la moitié des cas, il existe des crises nocturnes, qui réveillent le patient souvent à la même heure. Dans la journée, les crises ont également tendance à survenir à horaire fixe, souvent après les repas.

#### ■ Périodicité circannuelle

##### AVF épisodique

Dans 80 à 90 % des cas, les crises surviennent par périodes (épisodes ou salves) définissant l'algie vasculaire épisodique. Les épisodes durent dans la majorité des cas de 3 à 16 semaines, avec des extrêmes allant de quelques jours à 1 an. Les périodes de rémission entre les salves vont de quelques mois jusqu'à 25 ans. Le plus souvent, les patients ont un à deux épisodes par an, volontiers en automne et au printemps. Les durées des épisodes et des rémissions sont relativement fixes chez un patient donné. Certains patients ont des symptômes prémonitoires durant quelques jours jusqu'à 8 semaines avant le début de la salve. Il peut s'agir de sensations de gêne ou d'endolorissement au niveau de la face, du crâne ou du cou du côté de la douleur, ou des troubles de l'humeur. Généralement, au début d'un épisode, les crises sont rares, parfois remplacées par une gêne ou un endolorissement au niveau du siège habituel de la douleur. Puis rapidement, elles deviennent quotidiennes, pouvant atteindre 8 par 24 heures. Ensuite, elles s'espacent pour s'arrêter définitivement en quelques jours. Des épisodes d'installation ou de fin brutale peuvent aussi s'observer. Durant les périodes de rémission, les patients peuvent avoir occasionnellement des crises isolées, ou des épisodes très brefs de 3 à 6 jours.

##### AVF chronique

Dans 10 à 20 % des cas, les crises surviennent quotidiennement pendant plus d'une année, sans aucune période de rémission ou avec des rémissions de moins de 14 jours. Avant que l'on dispose de

traitements efficaces, cette affection effroyablement douloureuse et invalidante pouvait conduire au suicide. L'AVF peut être chronique d'emblée, ou précédée par une évolution de type épisodique. Une forme chronique peut aussi devenir ou redevenir épisodique.

### ÉVOLUTION

L'AVF, que ce soit dans sa forme épisodique ou chronique, est une affection qui dure souvent toute une vie, bien que la maladie s'observe rarement après l'âge de 75 ans. Plusieurs études portant sur l'histoire naturelle de l'AVF montrent qu'il peut exister des passages d'une forme épisodique à une forme chronique et vice versa. L'une d'elles [54], portant sur 189 patients suivis sur une durée moyenne de 17 ans (10 à 54 ans) a montré que :

– 80 % des formes épisodiques restaient épisodiques, 13 % environ devenaient chroniques, et un peu plus de 6 % évoluaient vers une forme combinée où alternent des phases chroniques et épisodiques. Les formes épisodiques ont tendance à s'aggraver avec le temps mais l'inverse peut également se voir ;

– les formes chroniques le restaient dans 53 % des cas, devenaient épisodiques dans un tiers des cas et évoluaient vers une forme combinée dans 14 % des cas environ.

## Diagnostic

### DIAGNOSTIC POSITIF

Il est basé sur l'interrogatoire du patient, et ne pose dans la majorité des cas aucun problème compte tenu des caractères stéréotypés des crises, et de leur périodicité typique. Il est exceptionnel que le patient soit vu au cours de la première crise, ce qui peut nécessiter d'éliminer d'autres diagnostics ; dans la majorité des cas, le diagnostic n'est fait qu'après plusieurs années d'évolution, en raison de la méconnaissance de la maladie. Quelques cas de céphalées symptomatiques ayant des caractères d'algie vasculaire ont été rapportés dans la littérature chez des patients atteints d'un processus extensif homolatéral ou de la ligne médiane, dans la région du sinus caverneux [83]. Il existait néanmoins chez ces patients des atypies dans la symptomatologie des crises, et il n'est nécessaire de demander une imagerie cérébrale que lorsque la description des crises n'est pas typique, ou lorsqu'il y a une résistance au traitement.

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il n'y a en réalité pas de diagnostic différentiel de l'AVF, tant sa symptomatologie est typique. Seules les très rares autres céphalées essentielles comportant des signes marqués de dysfonctionnement du système nerveux autonome peuvent prêter à discussion. L'AVF est en fait souvent confondue avec la migraine, la névralgie du trijumeau, la sinusite ou les odontalgies, et il est ainsi fréquent de voir des patients atteints d'AVF traités sans succès pendant plusieurs années par de la carbamazépine, subir des avulsions dentaires, des gestes chirurgicaux sur les sinus, avant que leur maladie soit diagnostiquée et traitée de façon adéquate.

## Autres céphalées essentielles comportant des signes marqués d'atteinte du système nerveux autonome

Il a été récemment proposé de désigner sous le terme de céphalées trigémino-autonomiques le groupe des céphalées essentielles qui comportent des signes marqués d'atteinte du système nerveux autonome [31] : outre l'AVF, il s'agit de l'hémicranie paroxystique chronique, l'hémicranie a continua et le *short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing* (SUNCT). Il faut noter que ces affections, toutes très rares par rapport à l'AVF, ne sont pas sensibles aux mêmes traitements, d'où l'importance d'en faire le diagnostic exact.

### ■ **Hémicranie paroxystique chronique**

C'est une forme très rare de céphalée essentielle qui touche la femme dans 80 à 90 % des cas. Les crises ressemblent à celles de l'AVF mais elles sont plus courtes (2 à 45 minutes), beaucoup plus fréquentes (5 à 30 par jour) et disparaissent totalement sous indométacine à des doses allant de 50 à 200 mg par jour.

### ■ **Hemicrania a continua**

Encore plus rare que la précédente, elle consiste en une douleur faciale unilatérale d'intensité généralement modérée, avec des paroxysmes douloureux souvent de courte durée, accompagnés de ptosis, injection conjonctivale, larmoiement et congestion nasale. Comme l'hémicranie paroxystique chronique, elle est électivement sensible à l'indométacine.

### ■ **SUNCT (short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing)**

Ce syndrome très rare, décrit pour la première fois en 1989 par Sjaastad et al<sup>[76]</sup> se caractérise par des crises douloureuses unilatérales, à prédominance périorbitaire, qui durent de 15 à 30 secondes, et sont constamment accompagnées d'une injection conjonctivale, d'un larmoiement, et d'une obstruction nasale homolatérale. Les crises ont une fréquence qui va de moins d'une par jour à 30 par heure ; elles sont spontanées ou déclenchées par des mouvements du cou. Le SUNCT est généralement primitif, mais quelques cas secondaires à des lésions de la fosse postérieure ont été décrits, ce qui justifie la réalisation systématique d'une IRM devant un tel tableau clinique. Le SUNCT est généralement résistant à toute thérapeutique. L'évolution peut se faire vers une rémission spontanée.

## AUTRES CÉPHALÉES ESSENTIELLES ET CÉPHALÉES SECONDAIRES

### ■ **Migraine**

Dans sa forme la plus typique et la plus fréquente, la migraine sans aura se traduit par des crises d'hémicranie pulsatile, d'installation progressive, d'intensité modérée à sévère, aggravée par l'effort, accompagnée de nausées, de vomissements, de phonophobie et photophobie, qui durent de 4 à 72 heures ; durant les crises, les patients ont tendance à se coucher sans bouger dans l'obscurité. Elle est bien différente de l'algie vasculaire en termes d'incidence, de facteurs héréditaires, de distribution selon le sexe avec sa prédominance féminine, et dans la nature, l'intensité, la durée, et la fréquence des crises.

### ■ **Néuralgie essentielle du trijumeau**

Elle est caractérisée par des douleurs en éclair qui se succèdent en accès de quelques secondes à quelques minutes. Les crises se reproduisent quotidiennement par périodes de quelques semaines à quelques mois, séparées par des rémissions complètes de quelques mois à quelques années. L'évolution peut aussi être chronique. La douleur est strictement unilatérale, siégeant dans le territoire d'une ou de plusieurs branches du trijumeau, le plus souvent V2 et/ou V3. Elle peut être déclenchée par la stimulation de zones gâchettes cutanées ou muqueuses, lors du toucher, de la parole, de la déglutition ou de la mastication. Le traitement de première intention est la carbamazépine.

### ■ **« Cluster tic »**

Un cas particulier est celui du syndrome de *cluster tic*, caractérisé par l'association d'une néuralgie essentielle du trijumeau et d'une AVF<sup>[78, 89]</sup>. Les deux types de douleurs peuvent survenir au cours d'un même épisode, soit conjointement, soit en crises alternantes. Le contact de la zone gâchette est susceptible de déclencher une crise, soit de néuralgie, soit d'AVF. On peut aussi observer une alternance entre les épisodes de néuralgie essentielle du trijumeau et les épisodes d'AVF.

### ■ **Dissection carotidienne**

Elle se présente dans la majorité des cas comme une céphalée unilatérale accompagnée d'un signe de Claude Bernard-Horner. Le diagnostic différentiel peut donc parfois se discuter lors d'un premier épisode d'AVF, ce qui nécessite en cas de doute de demander un échodoppler cervical et une angio-IRM afin d'éliminer la dissection.

### ■ **Glaucome aigu**

Il peut être discuté en cas d'évolution par accès, mais le profil évolutif et les signes cliniques sont différents. En cas de doute, un avis ophtalmologique et une mesure de la tension oculaire s'imposent.

### ■ **Sinusite aiguë**

Elle peut donner une douleur faciale unilatérale, qui s'accompagne de fièvre et d'un écoulement nasal purulent. Le diagnostic repose sur l'imagerie des sinus.

### ■ **Artérite de Horton**

La céphalée est sévère et peut être unilatérale, mais elle est bien différente de celle de l'AVF par son caractère permanent, sa survenue après 60 ans, la présence d'une altération de l'état général.

### ■ **Odontalgie**

Une pathologie dentaire peut donner des irradiations homolatérales à la face, mais la douleur ne possède jamais les caractères des crises d'AVF.

## Physiopathologie

Les trois aspects majeurs de la physiopathologie de l'AVF sont la distribution de la douleur dans le territoire du nerf trijumeau, la présence de signes d'atteinte du système nerveux autonome, et par-dessus tout la périodicité caractéristique des crises. Selon les hypothèses actuelles<sup>[30]</sup>, la crise douloureuse serait liée à une activation du système trigéminovasculaire, qui innerve la dure-mère et les vaisseaux crâniens. La douleur est véhiculée dans les fibres de la première branche du nerf trijumeau, qui font synapse au niveau du noyau trigéminé inférieur, et se projettent vers le thalamus puis vers les aires corticales. Il existe une activation réflexe des fibres efférentes parasympathiques via le nerf facial, avec un relais au niveau du ganglion sphéno-palatine, qui agit par un système de rétrocontrôle positif et augmente la vasodilatation et l'irritation des terminaisons du trijumeau. Cette activation autonome rend compte du larmoiement, de l'injection conjonctivale et de la congestion nasale. Il s'y associe une atteinte sympathique liée à la dilatation carotidienne, responsable du syndrome de Claude Bernard-Horner partiel. Il existe durant la crise une élévation du *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), neurotransmetteur des fibres trigéminales au niveau de la dure-mère et des gros vaisseaux, et du *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP), neurotransmetteur des fibres postganglionnaires parasympathiques au niveau des glandes lacrymales et de la muqueuse nasale. Le déclenchement de la crise serait lié à un générateur central situé dans la substance grise postérieure de l'hypothalamus. En faveur de cette théorie centrale de l'AVF, on retient d'abord la survenue cyclique des crises ; l'hypothalamus et notamment les noyaux suprachiasmatiques sont sous l'influence des stimulations lumineuses via une voie rétinohypothalamique, et ont pour fonction de synchroniser le rythme circadien endogène. Un certain nombre d'anomalies biochimiques retrouvées chez les patients souffrant d'AVF sont en faveur d'un dysfonctionnement hypothalamique : diminution de la testostéronémie chez les hommes en période active d'AVF<sup>[64]</sup>, augmentation du pic matinal de cortisolémie qui persiste durant la phase de rémission, ce qui témoigne d'une activation de l'axe

hypothalamo-hypophysio-surrénalien qui n'est pas simplement secondaire à la douleur<sup>[51, 87]</sup>, anomalie de la réponse au test à la *thyrotropin releasing hormone* (TRH) avec élévation faible de la concentration de thyrostimuline (TSH)<sup>[6]</sup>. La mélatonine, dont la sécrétion par la glande pinéale est régulée par les noyaux suprachiasmatiques est un marqueur des rythmes biologiques. Chez les patients souffrant d'AVF, il existe une diminution des taux plasmatiques de mélatonine, une diminution de l'amplitude du pic de sécrétion nocturne et un décalage de ce pic durant les périodes actives<sup>[8, 51, 86, 87]</sup>. Il a été rapporté une possible efficacité préventive de la mélatonine administrée au coucher<sup>[49, 65]</sup>. Des arguments directs en faveur de l'implication de l'hypothalamus dans la physiopathologie de l'AVF ont été apportés par les nouvelles techniques d'imagerie. En tomographie par émission de positrons au cours d'accès déclenchés par l'administration d'un dérivé nitré chez des sujets souffrant d'AVF, il a été mis en évidence, outre une activation non spécifique dans diverses régions cérébrales (cortex cingulaire antérieur, insula, thalamus postérieur) présente dans pratiquement toutes les situations douloureuses, une activation spécifique de la substance grise hypothalamique ipsilatérale à l'accès douloureux<sup>[60]</sup>. De plus, des données morphologiques obtenues en résonance magnétique couplée à une analyse morphométrique montrent l'existence d'une augmentation de la densité neuronale avec augmentation de volume siégeant au niveau de la partie inféropostérieure de l'hypothalamus, bilatérale mais prédominant du côté de l'hémiface affectée par les accès douloureux<sup>[59]</sup>. Cette anomalie persiste entre deux accès et ne peut donc pas être mise uniquement sur le compte de l'activation neuronale immédiatement induite par la douleur. La nature du dysfonctionnement de cette région reste à identifier. Ce générateur hypothalamique pourrait être commun à toutes les céphalées trigémino-autonomiques puisqu'une activation identique à celle observée dans l'AVF a pu être visualisée en imagerie fonctionnelle par résonance magnétique chez un patient souffrant d'un syndrome SUNCT<sup>[61]</sup>.

## Traitement

Deux types de traitement peuvent être utilisés : le traitement de crise et le traitement préventif.

### TRAITEMENT DE CRISE

La rapidité d'installation de la douleur et sa durée courte d'environ une heure nécessitent l'utilisation de substances d'action rapide, d'où le peu d'intérêt des traitements par voie orale. Les deux traitements de crise dont l'efficacité est bien établie sont le sumatriptan injectable<sup>[19]</sup> et l'oxygène pur. Dans une étude contrôlée, le sumatriptan injectable en sous-cutané à la dose de 6 mg a permis de soulager ou d'interrompre 74 % des crises en 15 minutes, contre 26 % avec le placebo<sup>[84]</sup>. Les effets indésirables étaient mineurs : brûlures au point d'injection, oppression thoracique, sensation de pression dans d'autres endroits du corps. Deux études en ouvert au long cours, sur 3 mois et 1 an, ont confirmé la bonne tolérance du sumatriptan injectable, et l'absence de phénomènes d'accoutumance<sup>[20, 23, 32]</sup>. La dose maximale quotidienne est de 2 ampoules de 6 mg. Le sumatriptan est contre-indiqué chez les patients souffrant de pathologie coronarienne, de pathologie vasculaire périphérique, d'hypertension artérielle non contrôlée. Il doit être prescrit sur une feuille de médicament d'exception pour être remboursé.

#### ■ Oxygène

Son efficacité a été démontrée dans une étude contrôlée versus inhalation d'air, où l'inhalation d'oxygène à un débit de 7 litres par minute pendant 15 minutes permettait d'améliorer la céphalée dans 85 % des crises<sup>[25]</sup>. Ce traitement ne comporte ni effet indésirable ni contre-indication, mais il nécessite un appareillage relativement lourd. On le propose habituellement en cas d'échec ou de contre-indication au sumatriptan, ou en alternance avec celui-ci lorsqu'il existe plus de deux crises par 24 heures.

#### ■ Autres traitements de la crise

##### Triptans

Le sumatriptan par voie nasale à la dose de 20 mg a été comparé dans une étude randomisée en ouvert à la voie sous-cutanée à la dose de 6 mg<sup>[35]</sup>. Dans seulement sept des 52 crises traitées par le spray nasal, la douleur avait disparu dans les 15 minutes, contre 49 des 52 crises traitées par l'injection sous-cutanée. L'efficacité de la voie nasale a été confirmée dans une étude contrôlée contre placebo<sup>[85]</sup> ; elle n'a cependant d'intérêt que chez les patients, assez rares, dont les crises ne sont pas trop intenses, sont de durée supérieure à 30 minutes, et qui souhaitent éviter une injection. Le zolmitriptan oral a fait l'objet d'une étude contrôlée contre placebo<sup>[3]</sup> : la dose de 10 mg, mais pas celle de 5 mg, était significativement supérieure au placebo seulement dans la forme épisodique et non dans la forme chronique, avec 46,8 % de répondeurs à 30 minutes versus 28,9 % sous placebo. La plupart des patients considèrent que ce délai de 30 minutes est trop long compte tenu de l'extrême sévérité de leur douleur.

##### Dérivés ergotés

En dépit de quelques observations d'amélioration des crises après dihydroergotamine injectable ou par voie nasale, il n'y a eu aucune étude contrôlée permettant de démontrer l'efficacité de ces traitements dans la crise d'algie vasculaire.

Le tartrate d'ergotamine en comprimé a une action trop lente pour être efficace en crise.

D'autres traitements ont été proposés mais n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées : lidocaïne en solution intranasale à 4 % dans la narine ipsilatérale à la douleur<sup>[68]</sup>, octréotide (analogue de la somatostatine) à la dose de 100 mg par injection<sup>[66]</sup>.

### TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES

Ils sont prescrits au moment des périodes douloureuses dans l'algie vasculaire épisodique, et au long cours dans l'algie chronique<sup>[14]</sup>. Dans la forme épisodique, il n'existe aucun traitement connu susceptible d'empêcher la survenue des périodes.

Il existe peu d'études contrôlées contre placebo dans l'AVF, en raison des importants problèmes méthodologiques rencontrés dans ces essais<sup>[38]</sup>. Le premier est la difficulté de recrutement des patients, compte tenu de la prévalence basse de la maladie, et de la nécessité d'inclure les patients au tout début de leurs périodes douloureuses dans l'algie vasculaire épisodique. Un autre, et non le moindre, tient à la rémission spontanée des accès d'AVF épisodique, d'où le risque d'attribuer à tort à une substance l'interruption de l'épisode. Un taux élevé de rémissions spontanées dans le groupe actif et le groupe placebo peut rendre ininterprétable l'évaluation de l'efficacité du traitement actif, en raison d'une amélioration importante dans le groupe placebo liée à ces rémissions. La durée du traitement doit donc être suffisamment courte pour minimiser le risque de rémission spontanée, mais suffisamment longue pour permettre au traitement d'agir.

#### ■ Vérapamil

Le vérapamil est actuellement le traitement de première intention dans l'algie vasculaire épisodique et chronique. C'est un inhibiteur calcique dont le mode d'action dans l'AVF reste obscur. Plusieurs essais en ouvert<sup>[29, 63]</sup> et récemment une étude en double aveugle contre placebo<sup>[48]</sup> chez des patients souffrant d'algie vasculaire épisodique ont démontré l'efficacité de ce traitement. Les doses utilisées varient de 240 à 720 mg dans la forme épisodique, et vont jusqu'à 1200 mg dans une forme chronique. Dans la forme épisodique, la réduction de fréquence des crises s'observe généralement dès la deuxième semaine de traitement, parfois même plus tôt. Le vérapamil est généralement bien toléré, les principaux effets secondaires sont la constipation, les œdèmes des membres inférieurs, l'hypotension, la bradycardie. Les contre-indications sont

la bradycardie et les blocs de conduction auriculoventriculaire. Le traitement de la crise par sumatriptan injectable peut être associé au vérapamil.

### ■ Corticothérapie

La prednisone a été proposée dans l'algie vasculaire épisodique à une dose de 1 mg/kg pendant 2 semaines, avec ensuite une diminution rapide de la posologie en 1 semaine<sup>[9, 39]</sup>. La corticothérapie ne doit pas être proposée dans la forme chronique en raison des effets indésirables liés à son utilisation au long cours.

### ■ Lithium

Bien qu'il n'existe aucune étude contrôlée du carbonate de lithium dans l'AVF chronique, son efficacité dans cette indication, rapportée dans des études en ouvert<sup>[12, 17, 41]</sup>, conduit à le considérer comme traitement de seconde intention dans les cas où le vérapamil est inefficace ou contre-indiqué. Une étude en double aveugle du carbonate de lithium à la dose de 800 mg par jour versus placebo a été réalisée dans l'algie vasculaire épisodique<sup>[80]</sup>; elle n'a pas permis de mettre en évidence de supériorité du lithium par rapport au placebo. Cette absence de différence pourrait être liée à des problèmes méthodologiques, en particulier au choix de critères de jugement trop restrictifs et à une durée de traitement de 8 jours trop courte. Une étude comparative en double aveugle avec le vérapamil<sup>[7]</sup> n'a pas montré de différence significative entre les deux traitements. Dans l'algie vasculaire chronique, les doses utilisées se situent autour de 900 mg par jour. Elles doivent être adaptées en fonction de la lithémie, qui ne doit pas dépasser 1 mEq/L. Une efficacité thérapeutique peut s'observer à des doses inférieures à 0,5 mEq/L, qui est la dose minimale efficace dans la psychose maniacodépressive, indication habituelle de ce médicament. L'équilibre de la concentration plasmatique est atteint en 5 à 8 jours, ce qui nécessite une ascension progressive des doses avec des lithémies répétées en début de traitement. Les effets indésirables du lithium sont essentiellement neurologiques : tremblement, somnolence, nystagmus et ataxie en cas de surdosage. Rarement, une hypothyroïdie peut compliquer un traitement au long cours, ce qui nécessite de réaliser des dosages d'hormones thyroïdiennes. Les associations médicamenteuses déconseillées sont nombreuses, incluant les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les diurétiques. L'utilisation du sumatriptan injectable reste possible pour les crises.

### ■ Méthysergide

La démonstration de l'efficacité du méthysergide dans l'AVF repose sur des publications anciennes dont la méthodologie ne répond pas aux exigences actuelles<sup>[33]</sup>. La dose habituelle est de 4 à 6 mg par jour (2 à 3 comprimés) qui doit parfois être augmentée jusqu'à 12 mg par jour. Les effets indésirables mineurs sont fréquents : nausées, vertiges, insomnie. Les effets indésirables graves sont très rares : ergotisme et fibrose rétro-péritonéale. Afin d'éviter cette dernière complication, il est recommandé d'interrompre la prise de méthysergide 1 mois tous les 6 mois. En cas d'utilisation prolongée, il est conseillé de vérifier l'absence de complications par une échographie ou un scanner abdominopelvien. Les contre-indications sont l'hypertension artérielle, l'insuffisance coronarienne, les artériopathies périphériques. La nécessité d'interrompre le méthysergide périodiquement rend ce traitement peu applicable aux formes chroniques. De plus, il est contre-indiqué d'utiliser le sumatriptan de façon concomitante, si bien que les indications du méthysergide sont très restreintes depuis la mise sur le marché du sumatriptan et la démonstration de l'efficacité du vérapamil en traitement prophylactique.

### ■ Tartrate d'ergotamine

Le tartrate d'ergotamine per os à la dose de 1 à 2 comprimés par jour peut avoir un effet préventif sur les crises. Il ne doit être utilisé

que dans les formes épisodiques. Les contre-indications sont les mêmes que pour le méthysergide, y compris l'interdiction d'utiliser le sumatriptan en crise, ce qui limite considérablement son utilisation actuelle.

### ■ Autres traitements

Le propranolol et le pizotifène restent utilisés en France dans cette indication, mais leur efficacité n'est pas démontrée.

Des cas d'amélioration ont été rapportés avec l'indométacine à la dose de 75 à 150 mg par jour.

Certains antiépileptiques, comme le valproate de sodium, la gabapentine, le topiramate, pourraient avoir une efficacité dans l'AVF d'après des essais en ouvert. Dans une étude récente contrôlée en double aveugle, le valproate de sodium à la dose de 1000 à 2000 mg par jour ne s'est pas montré supérieur au placebo chez des patients souffrant d'algie vasculaire épisodique ou chronique<sup>[24]</sup>. Là encore, le taux élevé de succès dans le groupe placebo, vraisemblablement dû aux rémissions spontanées des épisodes, peut être responsable de ces conclusions négatives, ce qui souligne à nouveau la nécessité d'essais répondant à une méthodologie rigoureuse pour pouvoir conclure.

D'autres traitements ont été tentés sur de petits nombres de patients, mais leur efficacité n'est pas établie : applications répétées de capsaïcine sur la muqueuse nasale du côté de la douleur<sup>[28]</sup>, mélatonine à la dose de 10 mg en une prise le soir<sup>[49, 65]</sup>.

### Traitements chirurgicaux

Dans les cas très rares où il existe une résistance totale à tous les traitements médicamenteux, diverses techniques chirurgicales ont été proposées<sup>[21, 26, 40, 52, 57, 58, 74, 82, 88]</sup> : intervention sur le nerf trijumeau (thermocautélation sélective du ganglion de Gasser, injection rétro-gassérienne de glycérol, radiochirurgie *gamma knife*, décompression microchirurgicale), alcoolisation des nerfs sus- ou sous-orbitaire, du ganglion sphéno-palatine, section du grand nerf pétreux superficiel, du nerf intermédiaire. L'efficacité de ces interventions reste mal évaluée. Récemment, Leone et al<sup>[50]</sup> ont traité avec succès une AVF résistante par implantation d'une électrode dans l'hypothalamus postéro-inférieur homolatéral à l'algie vasculaire, reliée à un générateur d'impulsion.

### STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Elle est aisée pour la crise, et repose sur le sumatriptan injectable en première intention, puis sur l'oxygène en cas de contre-indication ou de crises très fréquentes.

Le choix du traitement prophylactique dépend du caractère épisodique ou chronique de l'algie vasculaire. Dans ces deux formes, le traitement de première intention est, pour la plupart des auteurs, le vérapamil. Il faut savoir augmenter suffisamment les doses dans la forme chronique, en sachant que la dose efficace peut varier chez un même patient au cours du temps. En cas d'échec, on peut utiliser dans la forme épisodique la corticothérapie ou le méthysergide en sachant que ce dernier médicament ne peut pas être associé au sumatriptan. Dans la forme chronique, le traitement de seconde intention après le vérapamil est le lithium, et en cas d'échec une association des deux médicaments peut être efficace dans certains cas. Il est donc nécessaire dans la majorité des cas de prescrire les médicaments prophylactiques hors AMM, puisque seuls deux d'entre eux, le méthysergide et le propranolol, qui ne sont pas ceux qui sont prescrits en première intention, possèdent l'AMM dans l'indication « AVF »

L'AVF est une affection extrêmement douloureuse et invalidante, pour laquelle on dispose actuellement de traitements efficaces. Son diagnostic est aisé, et pourtant il est souvent fait avec beaucoup de retard. Il est donc essentiel que les neurologues soient familiers avec cette pathologie.

## Références

- [1] Afra J, Proietti Cecchini A, Schoenen J. Craniometric measures in cluster headache patients. *Cephalalgia* 1998; 18 : 143-145
- [2] Andersson PG. Migraine in patients with cluster headache. *Cephalalgia* 1985; 5 : 11-16
- [3] 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 : 1832-1839
- [4] Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache. A prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002; 58 : 354-361
- [5] Blau N. Behaviour during a cluster headache. *Lancet* 1993; 342 : 723-725
- [6] Bussone G, Frediani F, Leone M, Grazi L, Lamperti E, Boiardi A. TRH test in cluster headache. *Headache* 1988; 28 : 462-464
- [7] 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 : 411-417
- [8] Chazot G, Claustrat B, Brun J, Jordan D, Sasselos G, Schott B. A chronobiological study of melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalalgia* 1984; 4 : 213-220
- [9] Couch JR, Ziegler DK. Prednisone therapy for cluster headache. *Headache* 1978; 18 : 219-221
- [10] Couturier EG, Hering R, Steiner TJ. The first report of cluster headache in identical twins. *Neurology* 1991; 41 : 761
- [11] Cuypers J, Attenkirch H, Bunge S. Personality profile in cluster headache. *Headache* 1981; 21 : 21-24
- [12] Damasio H, Lyon L. Lithium carbonate in the treatment of cluster headache. *J Neurol* 1980; 224 : 1-8
- [13] D'Amico D, Leone M, Moschiano F, Bussone G. Familial cluster headache: report of three families. *Headache* 1996; 36 : 41-43
- [14] De Carolis P, De Capoa D, Agati R, Baldrati A, Sacquegna T. Episodic cluster headache: short and long term results of prophylactic treatment. *Headache* 1988; 28 : 475-476
- [15] Ekbohm K. Patterns of cluster headache with a note on the relations to angina pectoris and peptic ulcer. *Acta Neurol Scand* 1970; 46 : 225-237
- [16] Ekbohm K. Migraine in patients with cluster headache. *Headache* 1974; 14 : 69-72
- [17] Ekbohm K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981; 21 : 132-139
- [18] Ekbohm K. Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1990; 10 : 195-197
- [19] Ekbohm K and the Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. *Acta Neurol Scand* 1993; 88 : 63-69
- [20] Ekbohm K, Krabbe A, Micieli G, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ et al. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). Sumatriptan cluster headache long-term study group. *Cephalalgia* 1995; 15 (3) : 230-236
- [21] Ekbohm K, Lindgren L, Nilsson B. Retrogasserian glycerol injection in the treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 1987; 7 : 21-27
- [22] Ekbohm K, Waldenlind E. Cluster headache in women: evidence for hypofertility. Headaches in relation to menstruation and pregnancy. *Cephalalgia* 1981; 1 : 167-174
- [23] Ekbohm K, Waldenlind E, Cole JA, Pilgrim AJ, Kirkham A. Sumatriptan in chronic cluster headache: results of continuous treatment for eleven months. *Cephalalgia* 1992; 12 : 254-256
- [24] El Amrani M, Massiou H, Bousser MGB. A negative trial of sodium valproate in cluster headache : methodological issues. *Cephalalgia* 2002; 22 : 205-208
- [25] Fogan L. Treatment of cluster headache: a double-blind comparison of oxygen vs air inhalation. *Arch Neurol* 1985; 42 : 362-363
- [26] Ford RG, Ford KT, Swaid S, Young P, Jennelle R. Gamma knife treatment of refractory cluster headache. *Headache* 1998; 38 : 3-9
- [27] Friedman AP, Mikropoulos HE. Cluster headache. *Neurology* 1958; 8 : 653-663
- [28] Fusco B, Ceppetti P, Fanciullacci M, Sicuteri F. Local application of capsaicin for the treatment of cluster headache and idiopathic trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 1991; 11 (suppl 11) : 234-235
- [29] Gabai JJ, Spierings ELH. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989; 29 : 167-168
- [30] Goadsby PJ. Cluster headache: new perspectives. *Cephalalgia* 1999; 19 (suppl 25) : 39-41
- [31] Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemiparesis, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120 : 193-209
- [32] Gobel 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 : 908-911
- [33] Graham ZR. Methysergide for the prevention of headache. *N Engl J Med* 1964; 270 : 132-139
- [34] Graham ZR. Cluster headache. *Headache* 1972; 11 : 175-185
- [35] Hardebo JE, Dahlof C. Sumatriptan nasal spray (20 mg/dose) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 1998; 18 : 487-489
- [36] Headache Classification Committee of The International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 : 1-96
- [37] Headache Classification Committee of The International Headache Society. Céphalées, névralgies crâniennes, douleurs de la face, classification et critères diagnostiques. *Rev Prat Paris* 1990; 40 : 426-429
- [38] International Headache Society Committee on Clinical Trials in Cluster Headache. Guidelines for controlled trials of drugs in cluster headache. First Edition. *Cephalalgia* 1995; 15 : 452-462
- [39] Jammes JL. The treatment of cluster headaches with prednisone. *Dis Nervous System* 1975; 36 : 375-376
- [40] Kitzel JP, Grouse DS, Seybold ME. Cluster headache: local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol* 1985; 42 : 496-498
- [41] Klimek K, Szulc-Kuberska J, Kawiorski S. Lithium therapy in cluster headache. *Eur Neurol* 1979; 18 : 267-268
- [42] Krabbe AA. Cluster headache: a review. *Acta Neurol Scand* 1986; 74 : 1-9
- [43] Kudrow L. Physical and personality characteristics in cluster headache. *Headache* 1973; 13 : 197-201
- [44] Kudrow L. Prevalence of migraine, peptic ulcer, coronary heart disease and hypertension in cluster headache. *Headache* 1976; 16 : 66-69
- [45] Kudrow L, Kudrow DB. Inheritance of cluster headache and its possible link to migraine. *Headache* 1994; 34 : 400-407
- [46] Kunkle EC, Pfeiffer JR, Wilhoit WM, Hamrich LW. Recurrent brief headaches in cluster pattern. *Trans of the Amer Neurological Assoc* 1952; 77 : 240-243
- [47] Lance JW, Anthony M. Migrainous neuralgia or cluster headache? *J Neurol Sci* 1971; 13 : 401-414
- [48] 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 : 1382-1385
- [49] 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 : 494-496
- [50] 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 : 1428-1429
- [51] Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano C, Fraschini F, Bussone G. Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalalgia* 1995; 15 : 224-229
- [52] Lovely TJ, Kotsiakos X, Jannetta PJ. The surgical management of chronic cluster headache. *Headache* 1998; 38 : 590-594
- [53] Manzoni GC. Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia* 1998; 18 : 138-142
- [54] Manzoni GC, Micieli G, Granella F, Tassorelli C, Zanferrari C, Cavallini A. Cluster headache-course over ten years in 189 patients. *Cephalalgia* 1991; 11 : 169-174
- [55] Manzoni GC, Terzano MG, Bono G. Cluster headache: clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 1983; 3 : 21-30
- [56] Manzoni GC, Terzano MG, Moretti G, Cocchi M. Clinical observations in 76 cluster headache cases. *Eur Neurol* 1981; 20 : 88-94
- [57] Matthew NT. Cluster headache. *Neurology* 1992; 42 (suppl 2) : 22-31
- [58] Matthew NT, Hurt W. Percutaneous radiofrequency trigeminal gangliorhizolysis in intractable cluster headache. *Headache* 1988; 28 : 328-331
- [59] May A, Asburner J, Buchel C, McGonigle DJ, Friston K, Frackoviak RS et al. Correlation between structural and functional changes in brain in a idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999; 5 : 836-838
- [60] May A, Bahra A, Buchel C, Frackoviak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache. *Lancet* 1998; 352 : 275-278
- [61] May A, Bahra A, Buchel C, Turner R, Goadsby PJ. Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT : short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing. *Ann Neurol* 1999; 46 : 787-790
- [62] Merikangas KR. Genetics of migraine and other headache. *Curr Opin Neurol* 1996; 9 : 202-205
- [63] Meyer JS, Hardenbert BA. Clinical effectiveness of calcium entry blockers in prophylactic treatment of migraine and cluster headache. *Headache* 1983; 23 : 266-277
- [64] Nelson RF. Testosterone levels in cluster and non-cluster migrainous patients. *Headache* 1978; 18 : 265-267
- [65] Peres MFP, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2002; 21 : 993-995
- [66] Pradalier A, Vincent D, Cornaille G, Pihouee PH. Octréotide et algie vasculaire de la face. *Thérapie* 1992; 47 : 79-80
- [67] Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M. Epidemiology of headache in the general population: a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44 : 1147-1157
- [68] Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 1995; 35 : 83-84
- [69] Roberge C, Bouchard JP, Simard D, Gagne R. Cluster headache in twins. *Neurology* 1992; 42 : 1255-1256
- [70] Russell D, Storstein L. Cluster headache: a computerised analysis of 24 h Holter ECG recordings and description of ECG rhythm disturbances. *Cephalalgia* 1983; 3 : 83-107
- [71] Russell D, Von Der Lippe A. Cluster headache: heart rate and blood pressure changes during spontaneous attacks. *Cephalalgia* 1982; 2 : 61-70
- [72] Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL. Familial occurrence of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58 : 341-343
- [73] Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL, Iselius L. Cluster headache is an autosomal dominantly inherited disorder in some families: a complex segregation analysis. *J Med Genet* 1995; 32 : 954-956
- [74] Sanders M, Zuurmond WW. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurgery* 1997; 87 : 876-880
- [75] Silberstein SD, Niknam R, Rozen TD, Young WB. Cluster headache with aura. *Neurology* 2000; 54 : 219-221
- [76] Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R et al. Shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, and rhinorrhea. *Cephalalgia* 1989; 9 : 147-156
- [77] Sjaastad O, Shen JM, Stovner LJ, Elsas T. Cluster headache in identical twins. *Headache* 1993; 33 : 214-217
- [78] Solomon S, Apfelbaum RI, Guglielmo KM. The cluster-tic syndrome and its surgical therapy. *Cephalalgia* 1985; 5 : 83-89
- [79] Spierings EL, Vincent AJ. Familial cluster headache: occurrence in three generations. *Neurology* 1992; 42 : 1399-1400
- [80] Steiner TJ, Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997; 17 : 673-675
- [81] Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992; 267 : 64-69
- [82] Taha JM, Tew JM. Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. *Headache* 1995; 35 : 193-196
- [83] Tfelt-Hansen P, Paulson OB, Krabbe A. Invasive adenoma of the pituitary gland and chronic migrainous neuralgia: a rare coincidence or a causal relationship? *Cephalalgia* 1982; 2 : 22-28
- [84] The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325 : 322-326
- [85] Van Vliet JA, Bahra A, Martin V et al. Intranasal sumatriptan is effective in the treatment of acute cluster headache: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia* 2001; 21 : 270-271
- [86] Waldenlind E, Ekbohm K, Wetterberg L, Fanciullacci M, Marabini S, Sicuteri F et al. Lowered circannual urinary melatonin concentrations in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1994; 14 : 129-204
- [87] Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekbohm K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50 : 207-213
- [88] Waltz TA, Dalessio DJ, Ott KH, Copeland B, Abbott G. Trigeminal cistern glycerol injections for facial pain. *Headache* 1985; 25 (7) : 354-357
- [89] Watson P, Evans R. Cluster-tic syndrome. *Headache* 1985; 25 : 123-126

