

**THÈSE  
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 23/05/2014**

**Par Mlle KERROU Anissa**

---

**PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE D'UNE PATHOLOGIE  
SOUS-ESTIMÉE : LA MIGRAINE.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur BRUNET Claude, Professeur de Pharmacologie, Praticien Hospitalier-  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille- GH LOOS-HAUBOURDIN.

**Assesseur(s) :** Monsieur KAMBIA Kpakpaga Nicolas, Maître de conférences en  
Pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Membre(s) extérieur(s) :** Mademoiselle NGUYEN Tuyet, Docteur en pharmacie, Pharmacie  
Saint Christophe à Tourcoing.



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

### **Université Lille 2 – Droit et Santé**

|                                  |                                   |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| Président :                      | Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE |
| Vice- présidents :               | Professeur Alain DUROCHER         |
|                                  | Professeur Régis BORDET           |
|                                  | Professeur Patrick PELAYO         |
|                                  | Professeur Frédéric LOBEZ         |
|                                  | Professeur Monique CAPRON         |
|                                  | Professeur Salem KACET            |
|                                  | Madame Stéphanie DAMAREY          |
|                                  | Monsieur Pierre RAVAUX            |
|                                  | Monsieur Larbi AIT-HENNANI        |
|                                  | Monsieur Edouard DANJOU           |
| Directeur Général des Services : | Monsieur Pierre-Marie ROBERT      |

### **Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

|   |                              |
|---|------------------------------|
| Doyen :                                 | Professeur Luc DUBREUIL      |
| Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur : | Professeur Damien CUNY       |
| Assesseurs :                            | Mme Nadine ROGER             |
|   | Professeur Philippe CHAVATTE |
| Chef des services administratifs :      | Monsieur André GENY          |

## Liste des Professeurs des Universités :

| Civ. | NOM                | Prénom          | Laboratoire                         |
|------|--------------------|-----------------|-------------------------------------|
| M.   | ALIOUAT            | El Moukhtar     | Parasitologie                       |
| Mme  | AZAROUAL           | Nathalie        | Physique                            |
| M.   | BAILLEUL           | François        | Pharmacognosie                      |
| M.   | BERTHELOT          | Pascal          | Chimie Thérapeutique 1              |
| M.   | CAZIN              | Jean-Louis      | Pharmacologie – Pharmacie clinique  |
| M.   | CHAVATTE           | Philippe        | Chimie Thérapeutique 2              |
| M.   | COURTECUISSÉ       | Régis           | Sciences végétales et fongiques     |
| M.   | CUNY               | Damien          | Sciences végétales et fongiques     |
| Mme  | DELBAERE           | Stéphanie       | Physique                            |
| M.   | DEPREZ             | Benoît          | Chimie Générale                     |
| Mme  | DEPREZ             | Rebecca         | Chimie Générale                     |
| M.   | DUPONT             | Frédéric        | Sciences végétales et fongiques     |
| M.   | DURIEZ             | Patrick         | Physiologie                         |
| M.   | GARÇON             | Guillaume       | Toxicologie                         |
| Mlle | GAYOT              | Anne            | Pharmacotechnie Industrielle        |
| M.   | GESQUIERE          | Jean-Claude     | Chimie Organique                    |
| M.   | GOOSSENS           | Jean François   | Chimie Analytique                   |
| Mme  | GRAS               | Hélène          | Chimie Thérapeutique 3              |
| M.   | LEMDANI            | Mohamed         | Biomathématiques                    |
| Mme  | LESTAVEL           | Sophie          | Biologie Cellulaire                 |
| M.   | LUC                | Gerald          | Physiologie                         |
| Mme  | MELNYK             | Patricia        | Chimie thérapeutique 2              |
| Mme  | MUHR – TAILLEUX    | Anne            | Biochimie                           |
| Mme  | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane          | Biologie Cellulaire                 |
| Mme  | PERROY – MAILLOLS  | Anne Catherine  | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mlle | ROMOND             | Marie Bénédicte | Bactériologie                       |
| Mme  | SAHPAZ             | Sevser          | Pharmacognosie                      |
| M.   | SIEPMANN           | Juergen         | Pharmacotechnie Industrielle        |
| M.   | STAELS             | Bart            | Biologie Cellulaire                 |
| M    | TARTAR             | André           | Chimie Organique                    |
| M.   | VACCHER            | Claude          | Chimie Analytique                   |
| M.   | MILLET             | Régis           | Chimie Thérapeutique (ICPAL)        |

## Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM        | Prénom   | Laboratoire              |
|------|------------|----------|--------------------------|
| M.   | BROUSSEAU  | Thierry  | Biochimie                |
| M.   | BRUNET     | Claude   | Pharmacologie            |
| Mme  | CAPRON     | Monique  | Immunologie              |
| M.   | DECAUDIN   | Bertrand | Pharmacie Galénique      |
| M.   | DINE       | Thierry  | Pharmacie clinique       |
| M.   | DUBREUIL   | Luc      | Bactériologie            |
| M.   | DUTHILLEUL | Patrick  | Hématologie              |
| M.   | GRESSIER   | Bernard  | Pharmacologie            |
| M.   | LUYCKX     | Michel   | Pharmacie clinique       |
| M.   | ODOU       | Pascal   | Pharmacie Galénique      |
| M.   | DEPREUX    | Patrick  | Chimie Organique (ICPAL) |

## Liste des Maitres de Conférences

| Civ.  | NOM           | Prénom           | Laboratoire                         |
|-------|---------------|------------------|-------------------------------------|
| Mme   | AGOURIDAS     | Laurence         | Chimie thérapeutique 2              |
| Mme   | ALIOUAT       | Cécile Marie     | Parasitologie                       |
| Mme   | AUMERCIER     | Pierrette        | Biochimie                           |
| Mme   | BANTUBUNGI    | Kadiombo         | Biologie cellulaire                 |
| Mme   | BARTHELEMY    | Christine        | Pharmacie Galénique                 |
| M.    | BEGHYN        | Terence          | Chimie Thérapeutique 3              |
| Mme   | BEHRA         | Josette          | Bactériologie                       |
| M.    | BERTHET       | Jérôme           | Physique                            |
| M.    | BERTIN        | Benjamin         | Immunologie                         |
| M.    | BLANCHEMAIN   | Nicolas          | Pharmacotechnie industrielle        |
| M.    | BOCHU         | Christophe       | Physique                            |
| M.    | BRIAND        | Olivier          | Biochimie                           |
| Mme   | CACHERA       | Claude           | Biochimie                           |
| M.    | CARATO        | Pascal           | Chimie Thérapeutique 2              |
| M.    | CARNOY        | Christophe       | Immunologie                         |
| Mme   | CARON         | Sandrine         | Biologie cellulaire                 |
| Mlle  | CHABÉ         | Magali           | Parasitologie                       |
| Mlle  | CHARTON       | Julie            | Chimie Organique                    |
| M     | CHEVALIER     | Dany             | Toxicologie                         |
| M.    | COCHELARD     | Dominique        | Biomathématiques                    |
| Mme   | DANEL         | Cécile           | Chimie Analytique                   |
| Mme   | DEMANCHE      | Christine        | Parasitologie                       |
| Mlle  | DEMARQUILLY   | Catherine        | Biomathématiques                    |
| Melle | DUMONT        | Julie            | Biologie cellulaire                 |
| M.    | FARCE         | Amaury           | Chimie Thérapeutique 2              |
| Mlle  | FLIPO         | Marion           | Chimie Organique                    |
| Mme   | FOULON        | Catherine        | Chimie Analytique                   |
| Melle | GARAT         | Anne             | Toxicologie                         |
| M.    | GELEZ         | Philippe         | Biomathématiques                    |
| M.    | GERVOIS       | Philippe         | Biochimie                           |
| Mme   | GRAVE         | Béatrice         | Toxicologie                         |
| Mme   | GROSS         | Barbara          | Biochimie                           |
| Mme   | HANNOTHIAUX   | Marie-Hélène     | Toxicologie                         |
| Mme   | HELLEBOID     | Audrey           | Physiologie                         |
| M.    | HENNEBELLE    | Thierry          | Pharmacognosie                      |
| M.    | HERMANN       | Emmanuel         | Immunologie                         |
| M.    | KAMBIA        | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie                       |
| M.    | KARROUT       | Youness          | Pharmacotechnie Industrielle        |
| Mlle  | LALLOYER      | Fanny            | Biochimie                           |
| M.    | LEBEGUE       | Nicolas          | Chimie thérapeutique 1              |
| Mlle  | LEONHARD      | Julie            | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mme   | LIPKA         | Emmanuelle       | Chimie Analytique                   |
| Mme   | LORIN-LECOEUR | Marie            | Chimie Analytique                   |
| Mme   | MARTIN        | Françoise        | Physiologie                         |
| M.    | MOREAU        | Pierre Arthur    | Sciences végétales et fongiques     |
| M.    | MOUTON        | Nicolas          | Physique                            |
| Mme   | MUSCHERT      | Susanne          | Pharmacotechnie industrielle        |
| Mme   | NEUT          | Christel         | Bactériologie                       |
| Mme   | PINÇON        | Claire           | Biomathématiques                    |
| M.    | PIVA          | Frank            | Biochimie                           |
| Melle | PLATEL        | Anne             | Toxicologie                         |

|      |             |            |                                     |
|------|-------------|------------|-------------------------------------|
| M.   | RAVAUX      | Pierre     | Biomathématiques                    |
| Mme  | RIVIERE     | Céline     | Pharmacognosie                      |
| Mme  | ROGER       | Nadine     | Immunologie                         |
| M.   | ROUMY       | Vincent    | Pharmacognosie                      |
| M.   | SERGHERAERT | Eric       | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mme  | SIEPMANN    | Florence   | Pharmacotechnie Industrielle        |
| Mlle | SINGER      | Elisabeth  | Bactériologie                       |
| Mme  | STANDAERT   | Annie      | Parasitologie                       |
| M.   | TAGZIRT     | Madjid     | Hématologie                         |
| Mme  | THUILLIER   | Pascale    | Hématologie                         |
| Mme  | VANHOUTTE   | Geneviève  | Biochimie                           |
| M.   | WELTI       | Stéphane   | Sciences végétales et fongiques     |
| M.   | WILLAND     | Nicolas    | Chimie organique                    |
| M.   | YOUS        | Saïd       | Chimie Thérapeutique 1              |
| M.   | FURMAN      | Christophe | Pharmacobiochimie (ICPAL)           |
| Mme  | GOOSSENS    | Laurence   | Chimie Organique (ICPAL)            |

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM      | Prénom          | Laboratoire         |
|------|----------|-----------------|---------------------|
| Mme  | ALLORGE  | Delphine        | Toxicologie         |
| Mme  | BALDUYCK | Malika          | Biochimie           |
| Mme  | GOFFARD  | Anne            | Bactériologie       |
| M.   | LANNOY   | Damien          | Pharmacie Galénique |
| Mme  | ODOU     | Marie Françoise | Bactériologie       |

### Professeurs Agrégés

| Civ. | NOM        | Prénom  | Laboratoire                         |
|------|------------|---------|-------------------------------------|
| Mme  | MAYES      | Martine | Anglais                             |
| M.   | MORGENROTH | Thomas  | Droit et déontologie pharmaceutique |

### Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM      | Prénom    | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais     |
| Mlle | FAUQUANT | Soline    | Anglais     |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais     |

### Professeurs Associé - mi-temps

| Civ. | NOM    | Prénom | Laboratoire                         |
|------|--------|--------|-------------------------------------|
| M.   | ABADIE | Eric   | Droit et déontologie pharmaceutique |

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM       | Prénom    | Laboratoire                              |
|------|-----------|-----------|--|
| Mme  | BERTOUX   | Elisabeth | Pharmacie Clinique -<br>Biomathématiques |
| M.   | BRICOTEAU | Didier    | Biomathématiques                         |
| M.   | FIEVET    | Pierre    | Information Médicale                     |
| M.   | FRIMAT    | Bruno     | Pharmacie Clinique                       |
| M.   | MASCAUT   | Daniel    | Pharmacie Clinique                       |
| M.   | WATRELOS  | Michel    | Droit et déontologie pharmaceutique      |
| M.   | ZANETTI   | Sébastien | Biomathématiques                         |

### AHU

| Civ. | NOM   | Prénom  | Laboratoire         |
|------|-------|---------|---------------------|
| M.   | SIMON | Nicolas | Pharmacie Galénique |



***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements.

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'évaluer ma thèse :

À Monsieur Claude Brunet, merci d'avoir accepté d'être mon président de thèse. Vous avez été un maître de stage exemplaire pour moi, vous m'avez énormément appris, m'avez donné confiance en moi et vous êtes une grande source d'inspiration. Je vous suis très reconnaissante pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

À Monsieur Nicolas Kambia, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos précieux enseignements durant ces années de pharmacie. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À Mademoiselle Tuyet Nguyen, je suis ravie de t'avoir parmi les jurys ! Je te remercie chaleureusement pour ta disponibilité et pour ton soutien durant mes études . J'espère vraiment qu'on aura un jour l'occasion de travailler ensemble !

Je remercie également mes parents, mes frères et mes sœurs pour leur amour et leur soutien sans faille durant mes années d'études et la rédaction de ma thèse. Ma plus grande reconnaissance va à ma très chère mère, à qui je dois tout !

Un grand merci à toutes mes amies, en particulier mes amies de la faculté, avec qui j'ai beaucoup partagé. Je garde un très bon souvenir de ces années passées à vos côtés!

Enfin, merci à tous les professeurs de la faculté pour leurs précieux enseignements durant ces 6 années d'études, qui me serviront tout au long de ma carrière.

# SOMMAIRE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>GÉNÉRALITÉS SUR LA MIGRAINE.....</b>  | <b>12</b> |
| <i>A) Qu'est-ce que la migraine?.....</i>  | <i>12</i> |
| <i>B) Données épidémiologiques.....</i>  | <i>13</i> |
| <i>C) Impact de la migraine :.....</i>   | <i>14</i> |
| 1) sur la qualité de vie des patients.....   | 14        |
| 2) au niveau économique.....   | 17        |
| <i>D) Conclusion.....</i>  | <i>18</i> |
| <b>DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AU DIAGNOSTIC.....</b>   | <b>19</b> |
| <i>A) Les mécanismes de la migraine.....</i>   | <i>19</i> |
| 1) Un mécanisme complexe... ..   | 19        |
| 2) Les facteurs déclenchants des crises migraineuses.....  | 24        |
| 3) Quelles sont les personnes à risques?.....  | 26        |
| <i>B) Tableaux cliniques de la migraine : une pathologie aux multiples<br/>    facettes.....</i> | <i>28</i> |
| 1) Migraine sans aura.....   | 28        |
| 2) Migraine avec aura.....   | 31        |
| 3) Des migraines prévisibles?.....   | 33        |
| 4) Quelques formes particulières de migraine.....  | 35        |
| <i>C) Évolution et conséquences.....</i>   | <i>36</i> |
| <i>D) Comment diagnostiquer un patient migraineux ?.....</i>                                     | <i>38</i> |
| 1) Un diagnostic purement clinique.....  | 38        |
| 2) Le « mal de tête »: migraine ou céphalée de tension?.....                                     | 40        |
| 3) D'autres diagnostics différentiels à ne pas négliger... ..                                    | 42        |
| <b>DEUX CAS PARTICULIERS DE MIGRAINEUX.....</b>  | <b>46</b> |
| <i>A) La migraine chez la femme enceinte.....</i>  | <i>46</i> |
| <i>B) La migraine chez l'enfant.....</i>   | <i>49</i> |
| <b>PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTS MIGRAINEUX.....</b>                                | <b>52</b> |
| <i>A) Les traitements de la crise.....</i>   | <i>52</i> |
| 1) Les traitements non spécifiques:.....   | 52        |
| 2) Les traitements spécifiques.....  | 55        |
| 3) Stratégie thérapeutique.....  | 60        |
| <i>B) Les traitements de fond. ....</i>  | <i>62</i> |
| 1) Traitements spécifiques.....  | 63        |
| 2) Traitements non spécifiques.....  | 66        |
| 3) Autres traitements de fond hors AMM.....  | 69        |
| 4) Stratégie thérapeutique.....  | 74        |

|  |           |
|--|-----------|
| <i>C) Traitement de la migraine chez l'enfant.....</i>                 | <i>77</i> |
| <i>D) Les antimigraineux chez la femme enceinte ou allaitante.....</i> | <i>79</i> |
| <i>E) Antimigraineux et interactions médicamenteuses.....</i>          | <i>81</i> |

**LE PHARMACIEN D'OFFICINE FACE A L'AUTOMÉDICATION DU PATIENT MIGRAINEUX. .... 84**

|   |           |
|---|-----------|
| <i>A) Les risques liés à l'automédication chez le migraineux:.....</i>                        | <i>84</i> |
| 1) Les Céphalées Chroniques Quotidiennes par Abus Médicamenteux.....                          | 84        |
| 2) D'autres risques?.....   | 90        |
| <i>B) Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients migraineux. ....</i> | <i>91</i> |

**ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES..... 97**

|  |            |
|--|------------|
| <i>A) Les médecines douces en pharmacie:.....</i>            | <i>97</i>  |
| 1) L'homéopathie.....  | 97         |
| 2) La phytothérapie.....                                     | 99         |
| 3) L'aromathérapie et la gemmothérapie.....                  | 101        |
| <i>B) Thérapies agissant sur le stress et l'anxiété.....</i> | <i>103</i> |
| <i>C) Méthodes diverses.....</i>                             | <i>104</i> |

**MIGRAINE: QUELS ESPOIRS THÉRAPEUTIQUES?..... 107**

**CONCLUSION..... 109**

**BIBLIOGRAPHIE..... 122**

## *INTRODUCTION*

Le mot « migraine » a depuis longtemps été employé dans la langue de Molière. Mais qu'appelle-t-on donc « migraine » ? Un simple mal de tête dont tout le monde a souffert au moins une fois dans sa vie? Non, le terme « migraine » désigne une pathologie chronique évoluant par crises, de forme clinique très variable et qui mérite une véritable prise en charge, au même titre que d'autres pathologies telles que le diabète ou l'hypertension artérielle.

Car s'il s'agit effectivement d'une pathologie bénigne, elle n'en reste pas moins invalidante et peut avoir un retentissement considérable sur la qualité de vie des patients. En France, on estime que 8 à 10 millions de personnes sont touchées par la migraine. Mais combien parmi eux bénéficient réellement d'une prise en charge adéquate?

Les dernières décennies ont été marquées par l'arrivée de nouveaux traitements antimigraineux et par de grandes avancées dans la compréhension de la physiopathologie migraineuse. Au vu des progrès constants et considérables de la médecine, comment expliquer le fait que la migraine soit toujours l'une des pathologies les moins bien diagnostiquées et traitées en France?

L'objectif de ce travail sera de mettre en évidence le paradoxe entre l'impact socio-économique de la migraine et le manque de prise en charge adaptée malgré l'existence de traitements efficaces. Nous verrons alors comment le pharmacien d'officine peut, compte tenu de sa grande proximité avec les patients, participer à la prise en charge des migraineux.

## ***GÉNÉRALITÉS SUR LA MIGRAINE.***

### ***A) Qu'est-ce que la migraine?***

Le terme « migraine » trouve ses racines dans le grec ancien *hemikranion*, qui signifie littéralement « moitié du crâne ». La description de cette affection dans la littérature médicale date du XVIII<sup>ème</sup> siècle, mais sa découverte est en réalité bien plus ancienne, comme en témoigne le fameux papyrus d'Eber, datant de l'antiquité égyptienne, qui représente un migraineux soigné par un petit crocodile d'argile placé sur sa tête.

Les bases des connaissances actuelles sur la migraine ont été instaurées par de nombreuses figures emblématiques de la médecine: on retiendra parmi les plus illustres Hippocrate, qui fut l'un des premiers médecins à décrire une crise de migraine, Arétée de Cappadoce, à qui l'on doit l'entrée de la migraine dans le monde médical, Galien qui attribua à cette pathologie le nom d'hémicrânie, et bien des siècles plus tard, Thomas Willis qui marqua les esprits par sa théorie sur la physiopathologie de la migraine [1].

Il est toujours délicat de donner une définition unique et précise de la migraine, en raison de la grande variabilité des manifestations cliniques, variabilité à la fois inter-individuelle et intra-individuelle. La classification de l'*International Headache Society* (Société Internationale des Céphalées), établie en 1988 et révisée en 2004, nous permet cependant de mettre en évidence des caractéristiques générales communes aux différents types de migraine.

La migraine est une céphalée primaire dite **chronique**, évoluant par crises **d'intensité modérée à sévère**, déclenchées ou aggravées par divers facteurs. Les céphalées sont dans la majorité des cas **unilatérales, pulsatiles** et s'accompagnent fréquemment de nausées et vomissements [2]. Leur durée varie de quelques heures à plusieurs jours, et elles sont **spontanément résolutive**s, c'est-à-dire que l'on observe une disparition des symptômes même en absence de traitement [3].

Au sein de la population, le mot « migraine » est encore bien souvent synonyme de « mal de tête ». Il paraît en effet plus savant, peut être plus élégant de dire « je souffre de migraine » que « j'ai mal à la tête ». Malheureusement, c'est en partie à cause de cet amalgame que la migraine est aujourd'hui l'une des pathologies les plus sous-estimées... Certes, la céphalée est la principale manifestation de la crise migraineuse, mais il serait fort erroné de réduire à ce symptôme une pathologie qui est en réalité une constellation de symptômes. Cette appellation commune conduit à une banalisation de la véritable maladie migraineuse, avec des conséquences que nous aborderons ultérieurement...

## ***B) Données épidémiologiques.***

La prévalence de la migraine en France augmente au fil du temps : les premières études françaises, notamment l'étude GRIM (1992) et l'étude FRAMIG I (1999), estimaient cette prévalence aux alentours de 12% [4]. Une étude un peu plus récente (Henry, 2002) montre une augmentation de la prévalence, qui s'élève à 17% [5]. L'étude FRAMIG III (Lantéri-Minet *et al*, 2005) estime cette prévalence à 21,3%, soit plus d'1/5<sup>ème</sup> de la population française [7]. Deux hypothèses s'offrent à nous pour expliquer cette évolution: soit le nombre de migraineux a effectivement augmenté au cours des dernières années, soit les migraineux sont actuellement mieux diagnostiqués. Chez les enfants et les adolescents, elle est d'environ 7,7% [6].

Concernant le sex ratio, les études sont unanimes : la migraine est une maladie à large prédominance féminine car elle affecte **3 fois plus les femmes que les hommes**. Ce ratio est en général stable d'un pays à l'autre. Elle est plus fréquente en Europe et en Amérique du Nord qu'en Asie ou en Afrique [1].

Cette pathologie touche une population assez jeune, puisqu'elle débute avant l'âge de 40 ans dans 90% des cas, l'âge moyen de première crise étant environ de 20 ans. La prévalence maximale se situe dans la tranche d'âge allant de 35 à 44 ans. La migraine affecte rarement les personnes de plus de 60 ans [5].

L'étude FRAMIG 3 menée en France (Lantéri-Minet *et al*, 2005) démontre que 40% des personnes souffrant de migraine ignorent leur statut de migraineux et 79,7% ne bénéficient pas d'un suivi médical pour cette pathologie [7]. Ce constat rejoint ceux des précédentes études françaises, figurant dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé (2002), qui démontraient déjà que 30 à 45 % des migraineux n'ont jamais consulté pour leur migraine et ignorent leur statut ainsi que les possibilités de prise en charge [4].

Étant donné le faible recours aux soins pour la migraine et le nombre de personnes qui n'ont même pas conscience de leur pathologie, il serait tentant de conclure que la maladie migraineuse n'altère pas ou très peu la qualité de vie des personnes qui en souffrent. Et pourtant, nous allons voir que son retentissement sur le quotidien des migraineux est bien plus important qu'on ne le pense...

## ***C) Impact de la migraine :***

### ***1) sur la qualité de vie des patients.***

Certaines données chiffrées illustrent assez bien à quel point la migraine peut entraîner une dégradation des conditions de vie des patients. En effet:

- 42 à 50% des patients ont plus de 2 crises migraineuses par mois et chez 25 à 30% des migraineux, la fréquence des crises est d'au moins 1 par semaine [8,9].
- L'intensité des crises est sévère à très sévère chez 48 à 74% des patients et nécessite l'alitement chez 30%.
- La durée de ces crises dépasse 24h chez 39% des migraineux [9].

En résumé, une grande partie des migraineux souffre de crises fréquentes, sévères et longues. Cela explique pourquoi l'Organisation Mondiale de la Santé a classé la migraine parmi les 10 affections chroniques les plus invalidantes [10]. Et pourtant, le fait de la considérer comme une pathologie à part entière suscite encore l'étonnement...

Certes, la migraine est une maladie bénigne, à savoir qu'elle ne met pas en jeu le pronostic vital, ne diminue pas l'espérance de vie, mais le handicap qu'elle peut engendrer chez les patients ne doit pas être sous-estimé pour autant.

Comme nous le verrons plus loin, lors des crises de migraine, le patient est particulièrement sensible à divers stimuli extérieurs (lumière, bruits, odeurs fortes...), et bien souvent, il a besoin d'un endroit calme, obscur et isolé pour atténuer un peu les symptômes de la migraine et mieux supporter la douleur. Malheureusement, dans de nombreuses situations (présence sur son lieu de travail, dans des lieux publics...), il s'avère assez difficile de réunir ces conditions.

Le migraineux se trouve alors confronté à un dilemme: soit il prend son mal en patience pour ne pas interrompre ses activités, tout en sachant que les efforts physiques aggravent la douleur, soit il cède au besoin de s'isoler dans la pénombre et le calme... Ceci est valable dans le cas où ce patient ne prend pas de traitement antimigraineux, mais aussi dans le cas où le traitement pris n'est pas efficace. On comprend donc que la migraine puisse représenter une véritable gêne pour le patient, mais comment expliquer alors le faible nombre de consultations médicales à ce sujet ?

L'opinion publique est sûrement l'une des causes de la sous-médicalisation de cette pathologie. En effet, comme nous le disions plus haut, la migraine est souvent confondue avec le mal de tête classique (ou céphalée de tension) qui est en général moins invalidant, car la céphalée est moins sévère et rarement accompagnée d'autres symptômes. C'est pourquoi le migraineux peut ne pas être pris au sérieux par son entourage, ses collègues de travail : après tout, ce n'est qu'un mal de tête... Il finit par se convaincre lui-même que sa maladie n'est pas suffisamment grave pour justifier une consultation médicale, malgré le handicap qu'elle représente pour lui. Cela explique entre autres pourquoi l'automédication est aussi fréquente chez les migraineux.

Évidemment, le retentissement de la maladie migraineuse sur la qualité de vie sera plus ou moins important selon les individus: une personne qui fait une ou deux crises de migraine par mois ne ressentira pas la même gêne dans ses activités qu'une personne qui fait plusieurs crises par semaine. Mais il faut savoir que la migraine elle-même n'est pas la seule responsable des perturbations de la vie quotidienne! On trouve en effet souvent associées à la migraine des comorbidités d'ordre psychologique, en particulier anxio-dépressives, qui peuvent être à l'origine d'une diminution de la qualité de vie du patient.

Il y a diverses explications concernant la fréquence de l'anxiété ou de la dépression au sein de la population migraineuse. En effet, le migraineux connaît bien les facteurs qui peuvent favoriser les crises de migraine chez lui et aura, en toute logique, tendance à les éviter. Malheureusement, certaines conduites d'éviction sont susceptibles de nuire à sa qualité de vie (par exemple, le fait d'éviter les festivités, les émotions fortes pouvant être à l'origine d'une crise migraineuse). Les patients qui ont des crises très sévères développent même une « phobie de la prochaine crise », tant ils craignent à la fois la douleur engendrée par la migraine et la répercussion sur leur quotidien. D'autres culpabilisent en raison de l'absentéisme fréquent dû aux crises de migraine ou des perturbations relationnelles en lien avec la pathologie.

Tous ces événements provoquent une certaine fragilité émotionnelle propice à l'apparition d'un syndrome dépressif ou de troubles anxieux. Or, il se trouve que la dépression et l'anxiété font partie des facteurs pouvant déclencher une migraine... Le patient risque alors de se retrouver enfermé dans un cercle vicieux migraine-dépression/anxiété qu'il est difficile de rompre.

Une étude menée très récemment sur la qualité de vie de 15 migraineux (Perrot *et al*, 2012) montrait clairement une souffrance psychologique chez ces patients en rapport avec leur pathologie [11] : sentiment d'impuissance, frustration, impression de fatalité, de ne pas pouvoir échapper à leur migraine, inquiétude quant à l'impact de la pathologie sur leur avenir et celui de leurs proches, dépression voire idées suicidaires...

Le retentissement sur la vie professionnelle est également considérable : on observe en effet une baisse de performance et d'attention au travail chez 50% des migraineux, directement en rapport avec les crises [9]. L'absentéisme semble d'ailleurs davantage lié aux comorbidités qu'à la pathologie elle-même.

Il existe de nombreuses échelles permettant d'estimer l'incidence de cette pathologie sur la qualité de vie des migraineux. Le rapport de la Haute Autorité de Santé (2002) nous présente deux d'entre elles pour lesquelles il existe une version française validée: l'échelle SF-36 et l'échelle QVM.

- **SF-36** est une échelle générique utilisable pour évaluer la qualité de vie, quelle que soit la pathologie. Il s'agit d'un autoquestionnaire explorant 8 dimensions: l'activité physique, les relations sociales, la santé mentale, la douleur physique, les limitations

liées à l'état physique, liées à des problèmes émotionnels, la vitalité et la perception générale de l'état de santé [4]. On obtient un score compris entre 1 et 100 [annexe 1]

- **QVM** (Qualité de vie et migraine) est un autoquestionnaire évaluant spécifiquement la qualité de vie des migraineux. Il porte sur les 3 mois précédant la crise et explore les dimensions physiques, sociales, psychologiques, ainsi que la gêne occasionnée par le traitement [4]. Le score global varie entre 20 (qualité de vie la meilleure) et 100 (qualité de vie la plus altérée). [annexe 2]

D'autres échelles peuvent être utilisées, notamment le questionnaire **HIT-6** (*Headache Impact Test*) qui porte sur l'impact des céphalées. Il est composé de 6 questions se basant sur le mois dernier et donne une idée assez précise du retentissement fonctionnel des crises. [annexe 3]

L'échelle **MIDAS** (*Migraine Disability ASsessment*) dont la version française a été validée récemment, est l'un des principaux outils d'appréciation de la qualité de vie du migraineux. Elle permet d'évaluer la sévérité des crises migraineuses au cours des trois derniers mois et leur répercussion sur le quotidien du migraineux. 5 questions portent sur la perte de productivité engendrée par la pathologie, et 2 questions complémentaires renseignent sur l'intensité et la fréquence des crises [12,13]. Le principal atout de cette échelle est de permettre une différenciation des migraineux en fonction de l'intensité du handicap, mais également de pouvoir adapter l'approche thérapeutique au grade obtenu à l'issue de ce test. [4]

**Tableau I : Le questionnaire MIDAS.** [12, 13]

|   | <b>Durant les 3 derniers mois, en raison de vos migraines :</b>                                     |  |
|---|---|--|
| 1 | Combien de jours avez-vous manqué le travail (ou l'école) ?   |  |
| 2 | Pendant combien d'autres jours avez-vous eu une productivité de travail réduite de 50% ou plus ?    |  |
| 3 | Pendant combien de jours n'avez-vous pas pu faire vos activités ménagères habituelles ?             |  |
| 4 | Pendant combien de jours votre productivité en tâches ménagères était-elle réduite de 50% ou plus ? |  |
| 5 | Pendant combien de jours avez-vous renoncé à vos activités familiales, sociales ou vos loisirs ?    |  |
| 6 | Pendant combien de jours avez-vous souffert de céphalées ?  |  |
| 7 | Sur une échelle de 0 à 10, quel score moyen de gravité attribuez-vous à ces céphalées ?             |  |

Le nombre de jours obtenus en additionnant les réponses aux 5 premières questions permet de déterminer un grade :

- 0 à 5 jours= **Grade 1** : Peu ou pas de sévérité
- 6 à 10 jours= **Grade 2** : Sévérité discrète
- 11 à 20 jours= **Grade 3** : Sévérité modérée
- > 20 jours= **Grade 4** : Sévérité importante

Les résultats varient en fonction des individus, mais on peut néanmoins faire un constat global : le niveau de qualité de vie des patients migraineux est diminué par rapport à la population générale. Il est d'ailleurs comparable à celui des patients diabétiques ou souffrant d'arthrose [12]. Ces échelles s'avèrent être de très bons outils pour évaluer l'impact de la pathologie sur la qualité de vie des patients, pourtant elles ne sont que très peu utilisées par les médecins lors des entretiens avec le patient.

L'étude de Duplay publiée en 2005 montrait que 30% des médecins n'évaluent pas la qualité de vie du patient avant de prescrire un traitement et n'utilisent jamais les échelles citées précédemment [14]. Ceci est assez regrettable car connaître l'impact de la maladie migraineuse sur le quotidien du patient permet au médecin d'orienter son choix vers une thérapeutique plutôt qu'une autre. On ignore cependant si les médecins s'estiment suffisamment satisfaits de leur propre méthode d'évaluation du handicap, ou s'ils ne sont pas assez renseignés sur l'existence de ces différentes échelles, même si la deuxième explication nous semble plus plausible.

## ***2) au niveau économique.***

Lorsqu'on parle de coût financier de la migraine, il faut prendre en compte à la fois les coûts directs (remboursements des consultations médicales et des traitements) et les coûts indirects, à savoir les pertes liées à l'absentéisme des patients et à la diminution de productivité.

En France, 15 millions de jours de travail sont perdus chaque année à cause de la migraine et les coûts médicaux annuels pour cette pathologie s'élèvent à 1 milliard d'euros [6,15]. En 2004, le coût total de la migraine dans la Communauté Européenne a été estimé à 25 milliards d'euros par an, ce qui fait de cette pathologie le deuxième trouble neurologique le plus coûteux après la démence ! [6]

## ***D) Conclusion.***

Comme nous avons pu le constater, la migraine est une maladie clairement sous-estimée, dans tous les sens du terme : elle l'est en terme de prévalence, car de nombreux patients ne consultent jamais pour leurs crises de migraine, et les migraineux connus ne représentent par conséquent qu'une partie de la population migraineuse. Cette pathologie est également sous-estimée en terme de handicap : il est souvent difficile pour les migraineux de faire comprendre aux autres que c'est une maladie qui n'est certes pas « grave », mais qui n'en reste pas moins invalidante pour eux.

Paradoxalement, peu de migraineux consultent pour leur pathologie, la plupart ont recours à l'automédication, car « la migraine, c'est pas assez grave pour aller chez le médecin ». Mais sur quels critères se baser pour considérer qu'une pathologie est grave ? Le fait de voir sa qualité de vie diminuée par la migraine n'est-il pas un motif suffisant pour consulter ? La fréquence de la maladie migraineuse contraste avec le faible niveau de prise en charge. Il semble y avoir une impression de fatalité chez la plupart des migraineux, qui les démotivent à consulter.... Mais quelles en sont les raisons ?

On pourrait à ce niveau, émettre plusieurs hypothèses : peut-être que les mécanismes de la migraine ne sont pas encore suffisamment bien connus, et que par conséquent, les traitements existants ne sont pas assez efficaces ? A moins que le souci ne vienne d'une mauvaise observance des traitements prescrits, ou tout simplement de l'utilisation de médicaments non adaptés à la migraine ?

Nous allons donc nous intéresser aux mécanismes de la migraine et à ses manifestations cliniques pour finir par les méthodes de diagnostic.

## *DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AU DIAGNOSTIC.*

### *A) Les mécanismes de la migraine.*

#### *1) Un mécanisme complexe...*

L'étude du mécanisme de la migraine a fortement suscité l'intérêt des chercheurs au cours de ces dernières années, ce qui a permis une grande avancée dans la compréhension de ce mécanisme, même si l'on ne peut toujours pas prétendre avoir percé tous les mystères de la migraine. Mais de manière assez paradoxale, plus on en apprend sur les différents acteurs et leurs rôles, plus la physiopathologie migraineuse nous apparaît complexe.

De 1960 à 1980, on pensait que la crise migraineuse résultait d'une dysrégulation vasculaire au niveau cérébral : selon la théorie de Wolff, une **vasoconstriction** artérielle locale induisait une ischémie cérébrale transitoire responsable de l'apparition de l'**aura migraineuse**. Par effet rebond, une **vasodilatation** des vaisseaux intra et extra-cérébraux se produisait ensuite, conduisant à l'activation des nocicepteurs périvasculaires, avec pour conséquence finale la phase de céphalée. [16]

Grâce aux premières études en neuro-imagerie fonctionnelle, il fut mis en évidence que la migraine résultait en fait d'un **dysfonctionnement neuronal** au niveau du cortex. Les modifications artérielles décrites dans la théorie de Wolff ne seraient que la conséquence de ce phénomène neuronal [16].

Aucune de ces théories n'était fautive, mais ni l'une ni l'autre ne permettaient d'expliquer toute la clinique de la migraine. Au bout de plusieurs années, les recherches et les progrès des méthodes d'analyse ont abouti à la conclusion que la migraine résulte d'un phénomène mixte neurovasculaire.

La migraine correspond en fait à un orage vasomoteur se développant au niveau du cerveau et de ses enveloppes méningées. [17]

La théorie neurovasculaire est fondée sur la notion d'**activation du système trigémino-vasculaire**: il s'agit de l'ensemble des neurones dont les corps cellulaires sont regroupés au sein du ganglion de Gasser et qui innervent les vaisseaux cérébraux. [18]

La crise migraineuse débute lorsqu'un ou plusieurs facteurs déclenchants (que nous aborderons en détail plus loin) surviennent sur une prédisposition préalable que l'on désigne bien souvent par l'appellation « **terrain migraineux** ». [17] Le véritable point de départ est encore inconnu, puisqu'il existe à l'heure actuelle deux théories différentes : celle d'une hyperexcitabilité du cortex cérébral, et celle d'un dysfonctionnement du tronc cérébral.

### Hyperexcitabilité du cortex cérébral :

Cette hypothèse est basée sur des observations cliniques : le stress ou les stimulations sensorielles intenses, en particulier visuelles (hyperexcitabilité du cortex occipital) font partie des éléments déclencheurs des crises migraineuses. De plus, la plupart des migraineux ont, même en période intercritique, une sensibilité accrue à divers stimuli sensoriels tels que le bruit, les odeurs fortes ou la lumière. [17] On suspecte donc un rôle important du cortex cérébral dans la migraine, et de nombreux arguments viennent étayer cette thèse :

- l' électroencéphalogramme réalisé chez les migraineux met en évidence une réactivité accrue à la stimulation lumineuse intermittente.[17]
- Les enregistrements des potentiels évoqués chez les migraineux ont montré un défaut d'habituation à diverses stimulations (visuelles, auditives, douloureuses, somatosensitives...). Le phénomène d'**habituation** est défini en neurophysiologie comme la réduction de la réponse après une exposition prolongée ou répétée à un stimulus. [18] On peut l'interpréter comme une capacité de l'organisme à s'adapter à l'environnement, en ne répondant plus à des stimuli qui sont trop longs ou ne sont plus nouveaux. Ce défaut d'habituation chez les migraineux aurait-il un lien avec leur hypersensibilité aux stimuli environnementaux même en dehors des crises ? On ne peut pas l'affirmer à l'heure actuelle, mais cela reste plausible.
- La stimulation magnétique transcrânienne du cortex occipital provoque des phosphènes à partir d'un certain seuil. Chez les migraineux, il semble que ce seuil soit abaissé. [17]
- L'activation du cortex occipital par une stimulation lumineuse continue, mesurée par tomographie par émission de positons, est plus importante chez les migraineux que les non-migraineux, notamment en période de crise.

On pense donc que le cortex cérébral des personnes souffrant de migraine (avec ou sans aura) présente une hyperexcitabilité car il répond de manière intense aux stimuli répétés, de longue durée ou d'intensité élevée. [17] L'origine de cette hyperexcitabilité reste encore à déterminer, mais on soupçonne un déficit intracellulaire en magnésium ou encore une canalopathie génétique qui entraînerait la libération excessive de **glutamate** (neuromédiateur exciteur) dans la fente synaptique.

### Dysfonctionnement du tronc cérébral :

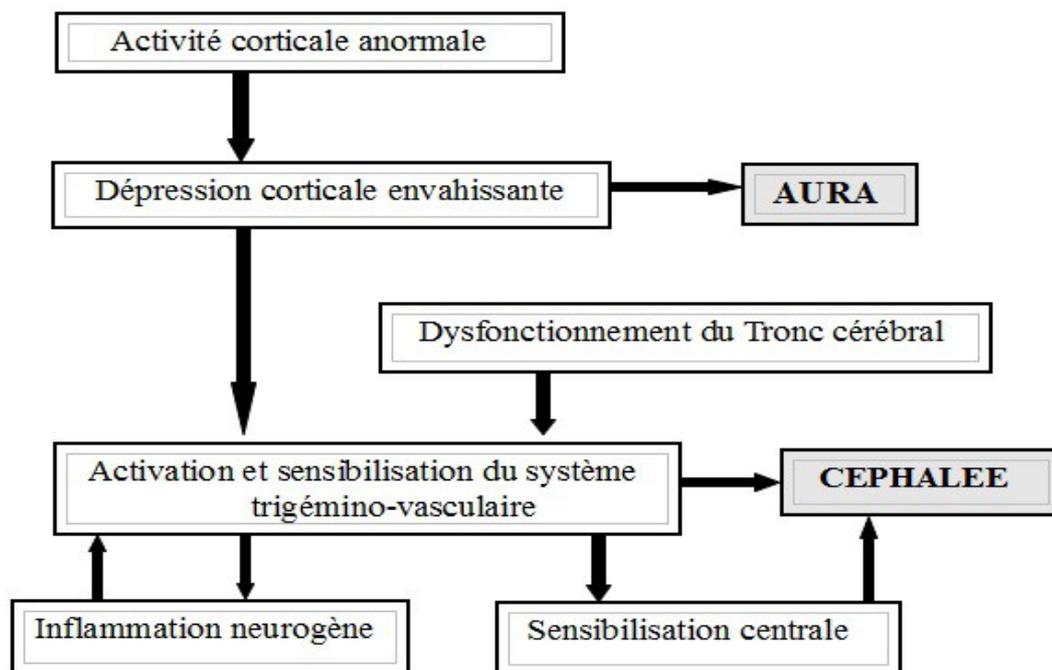
Diverses observations cliniques ont conduit à l'hypothèse qu'il existe un « centre générateur » de la migraine, qui se situerait dans l'hypothalamus et la partie supérieure du tronc cérébral :

- L'implantation d'une électrode de stimulation dans la substance grise périaqueducule du mésencéphale chez des patients (traités pour des douleurs chroniques) a provoqué chez eux des céphalées d'allure migraineuse alors qu'ils n'étaient à la base pas migraineux.[17]
- La plupart des migraineux ressentent avant le début de la crise, un ensemble de prodromes qui leur permettent de prévoir la survenue de la crise : faim, soif, troubles de l'humeur, trouble de la vigilance, température corporelle élevée ou abaissée... Or, il se trouve que ces fonctions homéostatiques sont sous le contrôle de noyaux se trouvant dans l'hypothalamus et le mésencéphale.[17]
- Des études réalisées au cours de crises spontanées de migraine sans aura ont mis en évidence une augmentation du débit sanguin au niveau de la calotte mésencéphalique, controlatérale à la douleur. Cette hyperperfusion prouve qu'il existe une activation neuronale intense dans le tronc cérébral et l'hypothalamus. L'utilisation d'un triptan fait disparaître l'hyperhémie au niveau du cortex mais pas celle au niveau du tronc cérébral. La persistance de l'activité neuronale expliquerait entre autres pourquoi la céphalée réapparaît souvent lorsque le médicament a cessé d'agir. [16,17]

Les 2 hypothèses nous offrent des arguments valables; il est donc possible qu'elles soient toutes les deux vraies, dans la mesure où l'une n'exclue pas forcément l'autre [17].

Le mécanisme de la migraine, en particulier la migraine avec aura, peut être résumé de manière simplifiée par le schéma suivant, selon le modèle de Pietrobon et Striessnig.

**Figure 1 : Mécanisme de la migraine avec aura [16]**

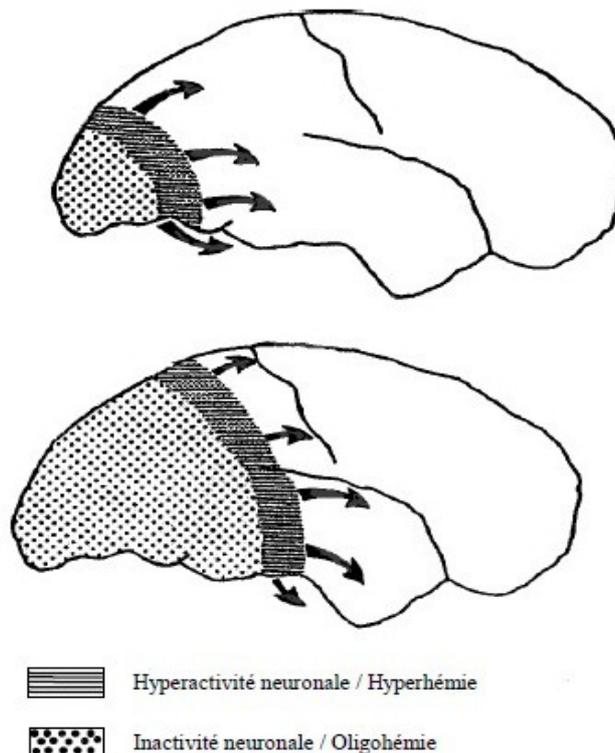


L'aura est un ensemble complexe de manifestations neurologiques transitoires précédant généralement la céphalée [19]. Elle est présente chez 15 à 20% des migraineux et se manifeste majoritairement sous forme de scotomes ou phosphènes [17]. En 1958, Milner a émis l'hypothèse que le scotome migraineux est la conséquence de ce que l'on appelle la **Spreading Depression Corticale (SDC)** ou **Dépression Corticale Envahissante (DCE)**. Ce phénomène a été décrit par le neurophysiologiste Leao en 1944. Une DCE est très difficile à reproduire chez l'Homme, mais chez l'animal, elle peut être induite par différents événements tels qu'une déplétion en ions  $Mg^{2+}$ , un excès en ions  $K^+$ ,  $H^+$  ou en NO dans le milieu extracellulaire, ou encore une stimulation des récepteurs au glutamate.

La DCE débute par une hyperactivité neuronale brève et importante, responsable d'une augmentation locale du débit sanguin. Les neurones corticaux deviennent alors inactifs et restent longtemps inactivables, tandis que s'observe une oligohémie locale, qui n'atteint cependant pas le seuil ischémique. La DCE se propage lentement à la surface du cortex, à la vitesse de 2 à 6 mm/min, indépendamment des territoires artériels, mais elle est souvent interrompue par une scissure [16,17]. Le glutamate semble jouer un rôle important dans la DCE, ce qui est confirmé par le fait que les antagonistes des récepteurs NMDA du glutamate bloquent la propagation de ce phénomène.

Le cortex occipital est la zone la plus propice au développement d'une DCE, en raison de sa densité neuronale élevée, ces neurones étant eux-mêmes riches en récepteurs NMDA du glutamate.

**Figure II : Propagation des modifications de l'activité neuronale et du débit sanguin lors d'une DCE. [16]**



Il reste toujours difficile de savoir si l'hypoperfusion observée pendant la DCE est une conséquence de ce phénomène, ou si elle découle d'une **vasoconstriction** artériolaire. La première hypothèse nécessiterait une correspondance temporelle parfaite entre l'oligohémie et l'aura clinique, or de nombreux faits expérimentaux ont prouvé que ce n'était pas toujours le cas : l'oligohémie peut précéder l'aura, persister après l'aura pendant la céphalée, voire même apparaître lors de migraines sans aura.[17]

La dépression corticale envahissante est à l'heure actuelle le phénomène le plus plausible pour expliquer la phase d'aura, même s'il reste toujours quelques zones d'ombre. Chez la plupart des migraineux, cette phase d'aura est absente et la crise migraineuse se manifeste principalement par une céphalée.

Il est admis que cette céphalée résulte de l'activation du système trigémino-vasculaire. Le système de nociception céphalique a deux composantes :

- un système somatique où l'influx nociceptif provient de structures extracrâniennes (peau, muqueuses, muscles, articulations)
- un système viscéral, à savoir le **système trigémino-vasculaire (STV)**, où l'influx est envoyé par des structures intracrâniennes telles que les méninges ou les vaisseaux cérébraux. [18]

L'étude de Bollay et coll (2002) a démontré qu'une DCE est capable d'activer les neurones trigéminés centraux via les afférences trigéminées méningées. Il y a donc bien un lien de causalité entre la DCE et l'activation du STV. [16] Chez l'animal, la stimulation électrique ou chimique du ganglion trigéminal induit une inflammation neurogène aseptique (sans agent infectieux) de la dure-mère, avec libération de divers neuropeptides dont le **CGRP** (Calcitonine Gene Releasing Peptide), la substance P et la neurokinine A : ces molécules induisent une **vasodilatation** et une activation des mastocytes plaquettaires.

Chez l'Homme, plusieurs arguments plaident en faveur d'une activation du STV lors de la céphalée migraineuse : on a en effet retrouvé des taux élevés de CGRP dans les veines jugulaires externe et interne de patients en pleine crise migraineuse. Ces taux reviennent à la normale après l'utilisation de triptans (traitement de la crise migraineuse). De plus, les AINS et les triptans sont capables de faire céder la crise, notamment en inhibant l'inflammation dure-mérienne (respectivement de manière directe et indirecte).[16]

Lors de la crise migraineuse, il semble y avoir à la fois un phénomène de sensibilisation centrale et périphérique. En effet, la céphalée migraineuse est connue pour son caractère pulsatile: cela serait dû à une sensibilisation des nocicepteurs périphériques périvasculaires, qui entraînerait une sensibilité anormale aux pulsations céphaliques (normalement indolores) [18]. La douleur peut être aggravée par la toux ou le fait de se pencher en avant. De plus, le seuil douloureux est abaissé du côté douloureux pendant la crise, et cela peut persister jusqu'à 4 jours après la crise. [16] Il se produit également une sensibilisation des neurones dans le sous-noyau trigéminal caudal, qui se traduit

cliniquement par une **allodynie**, c'est-à-dire une sensibilité anormale à des stimuli étant normalement indolores, notamment le toucher.[20]

Le message douloureux est intégré au niveau cortical après avoir été véhiculé via le noyau spino-caudal du trijumeau et le thalamus. C'est ce relais au niveau du bulbe qui explique le fait que la céphalée migraineuse s'accompagne de nausées et vomissements.[8]

Récemment, une implication des **jonctions gap** dans la physiopathologie de la migraine avec aura a été mise en évidence : elles permettent en effet la propagation de la DCE au niveau cortical, ainsi que la sensibilisation périphérique au niveau du ganglion trigéminal. Elles constituent donc une nouvelle cible thérapeutique. [19]

Une quantité importante de **sérotonine** est libérée lors de la dégranulation des mastocytes et de l'activation plaquettaire. La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5HT) est principalement présente dans les cellules entérochromaffines, mais on la trouve aussi dans les plaquettes sanguines et au niveau du système nerveux central, où elle sert à la fois de neuromédiateur et neurorégulateur. Lorsqu'elle est libérée par les plaquettes, elle induit une **vasoconstriction locale**. Elle régule également le cycle circadien, les comportements alimentaires, les émotions, et joue un rôle majeur dans la régulation de l'humeur. Son implication dans la régulation des processus douloureux, parmi lesquels la migraine, est également importante : elle intervient en effet dans le contrôle des voies ascendantes de la douleur. [18].

La sérotonine exerce ses fonctions en se liant à ses récepteurs. Ils sont classés en 7 familles, allant de 5HT1 à 5HT7, elles-mêmes divisées en sous-familles, et appartiennent tous à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (sauf 5HT3). Les récepteurs **5HT1 B et D** sont connus comme étant les cibles des triptans (agonistes sérotoninergiques). Les connaissances actuelles montrent que les récepteurs **5HT1F** jouent également un rôle dans la migraine ; ils représentent d'ailleurs une nouvelle cible thérapeutique potentielle.[18]

Même si des doutes subsistent quant à la véracité de certaines hypothèses, les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie migraineuse sont considérables et ont permis de développer de nouveaux médicaments antimigraineux.

## ***2) Les facteurs déclenchants des crises migraineuses.***

De nombreux facteurs ont été identifiés par les migraineux comme favorisant l'apparition d'une crise. Ces facteurs ne doivent pas être confondus avec les facteurs de risque qui sont souvent inhérents à la personne. Un même facteur pourra entraîner une crise migraineuse ou non selon les individus. Parmi les plus cités par les patients, on retrouve :

- **des facteurs psychologiques** : contrariété, anxiété, émotion forte, stress, appréhension , conflit au travail ou familial,
- **des facteurs sensoriels** : lumière vive ou clignotante, bruits, odeurs fortes (tabac..)
- **des facteurs climatiques** : chaleur, soleil, froid intense, orage, vents violents, changements climatiques,
- **des facteurs alimentaires** : chocolat, alcool, graisses, fruits secs, certains fruits exotiques, plats en sauce, aliments riches en histamine (poissons, crustacés, aliments fumés, certains fromages...) [8]
- **des modifications au niveau des habitudes alimentaires** : jeûne, irrégularité des repas, diminution importante ou arrêt de la consommation de café ou de thé,
- **des modifications du rythme de vie** : excès ou manque de sommeil, départ en vacances, voyage, week-end, reprise du travail, surmenage, changement de travail,
- **des facteurs hormonaux** : puberté, grossesse, menstruations, prise de contraceptif oral ou de traitement hormonal substitutif de la ménopause,
- **divers facteurs** : altitude, pratique de sport, traumatisme cervical ou crânien [14,20]

Le chocolat est souvent mis en cause par les migraineux, mais 2 études ont donné des résultats opposés [20]. L'étude menée en 1997 par Marcus *et al* montre que le chocolat ne provoque pas de crise migraineuse, mais que l'envie de sucreries est un des prodromes annonçant la crise, donc au moment où le patient mange du chocolat, la crise est déjà en route.[21]

D'autres facteurs susceptibles de provoquer des crises ont été mis en évidence. **La position ventrale du sommeil** favoriserait les crises migraineuses : il s'agirait en effet d'une position iatrogène, car lorsque l'on dort sur le ventre, la poitrine étant contre le plan du lit, le muscle digastrique palpé sous la mastoïde et la colonne cervicale haute située du même côté sont extrêmement sensibles à la pression. A l'inverse, le digastrique et la colonne cervicale situés du côté opposé sont indolores lorsqu'on y exerce une pression. C'est ici l'irritation des muscles cervico-faciaux qui serait génératrice de migraine. [22]

De même, la pose d'appareil dentaire, de couronnes dentaires, ou d'implants semble coïncider avec une augmentation de la fréquence des crises migraineuses chez de nombreux patients. [22]

Parmi les éléments déclencheurs d'une migraine, on trouve également des médicaments : il ne s'agit alors pas de la maladie migraineuse mais d'une migraine d'origine iatrogène, c'est pourquoi nous ne détaillerons volontairement pas ces migraines. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les dérivés nitrés, les antagonistes calciques, la cimétidine, la fluoxétine et ses analogues, et les dérivés œstrogéniques (pilule contraceptive et traitement hormonal substitutif) [23]. Pour la plupart de ces médicaments, le potentiel migrainogène vient du fait qu'ils entraînent une vasodilatation.

L'éviction de ces facteurs dans la mesure du possible permet de diminuer grandement la fréquence des crises. On peut dire que de manière générale, le migraineux

est sensible au changement. Une modification du rythme de vie, du climat ou encore au niveau hormonal chez la femme provoquera l'apparition d'une crise. Mais ces facteurs ne provoquent de migraine que lorsqu'ils surviennent sur un terrain particulier.

### **3) Quelles sont les personnes à risques?**

Pour que les facteurs cités précédemment déclenchent une crise migraineuse, ils doivent survenir chez des personnes ayant une certaine **prédisposition**. La plupart d'entre elles sont connues, d'autres sont soupçonnées :

- **le sexe féminin** : la migraine est une maladie à prédominance féminine, qui affecte 1 homme pour 3 femmes. Le rôle des hormones féminines est mis en évidence par le fait que la migraine débute souvent à la puberté, s'accroît lors des règles (migraine cataméniale), et s'estompe à la ménopause en raison de la chute hormonale. La grossesse peut également favoriser la survenue de crises migraineuses.
- **l'origine ethnique** : la prévalence de la migraine est plus élevée dans la population caucasienne que dans la population africaine, et l'écart est encore plus grand avec la population asiatique [8]. L'alimentation, les facteurs génétiques et environnementaux propres à chacune de ces populations expliquent sûrement ces différences.
- **l'âge** : La migraine est une pathologie touchant une population assez jeune. Elle débute le plus souvent à l'adolescence, même si de nombreux enfants sont également touchés. Elle perdure environ jusqu'à 65 ans, mais chez la femme, les crises semblent s'estomper voire disparaître avec la ménopause. Les personnes âgées sont rarement concernées par la migraine.[6]
- **le terrain génétique** : il est suspecté depuis bien longtemps, étant donné le nombre de migraineux ayant des antécédents familiaux de migraine. Dans la migraine hémiplégique familiale qui est une forme particulière et très rare de migraine, l'origine génétique a clairement été démontrée : 3 anomalies génétiques ont en effet été identifiées. Elles portent sur des gènes codant pour des protéines assurant la régulation des canaux ioniques. Ces canaux conditionnent la stabilité de la membrane cellulaire des neurones [24]. Il existe 3 types de migraine hémiplégique familiale en fonction de la localisation de la mutation, qui peut avoir lieu sur les chromosomes 19, 1 ou 2.

Une étude datant de 2012 démontre l'implication de la génétique dans la migraine sans aura : des mutations portant sur les gènes TRPM8, LRP1 et PRDM16 ont été retrouvés chez de nombreux migraineux. TRMP8 est exprimé dans les neurones et joue un rôle dans la sensibilité au froid et la douleur, tandis que LRP1 module la transmission synaptique [25].

- **Les comorbidités** : il semble exister un lien entre la migraine et certaines pathologies comme la dépression, l'épilepsie... Difficile cependant de savoir si ces pathologies sont à l'origine de la migraine, ou si en raison de points communs dans les mécanismes (implication de la sérotonine dans la dépression et rôle du glutamate dans l'épilepsie), on retrouve fréquemment ces comorbidités chez les migraineux. L'hypothèse de l'existence d'un lien étroit entre ces pathologies et la migraine est confortée par le fait que les antiépileptiques et certains antidépresseurs s'avèrent efficaces comme traitements de fond antimigraineux.

Une étude très récente vient de prouver qu'il existe une susceptibilité génétique commune entre la migraine et l'épilepsie. D'après cette étude, le fait d'avoir des antécédents familiaux d'épilepsie augmente le risque de migraine avec aura. Ce serait donc l'existence d'une cause génétique commune aux deux pathologies qui expliquerait la fréquence de l'épilepsie chez les patients migraineux. [45]

On retrouve également assez souvent chez les migraineux d'autres maladies comme l'hypertension artérielle, les allergies...

D'autres facteurs de risques ont été identifiés, notamment un problème au niveau de la dentition : il s'agit d'un **défaut de contact canin**, le plus souvent unilatéral. Ce défaut de contact canin, lorsqu'il n'est pas clairement visible, peut être mis en évidence par une expérience simple : on place une lamelle de papier de quelques millimètres entre les deux canines du patient et on lui demande de serrer les dents. Si lorsqu'on tire sur la lamelle, elle glisse facilement, cela prouve qu'il y a un défaut de contact entre les deux canines, et il faut alors des lamelles beaucoup plus épaisses pour réussir à lui faire bloquer ces dernières entre les canines. Ce défaut aurait été retrouvé chez de nombreux migraineux. De plus, chez des patients examinés en période de crise migraineuse, la douleur s'atténue voire disparaît lorsqu'on laisse un moment les lamelles entre les canines disjointes [22].

Un lien entre la migraine et les personnes ayant un **Foramen Ovale Perméable (FOP)** est soupçonné. Il s'agit d'une anomalie au niveau de la cloison entre les 2 oreillettes du cœur entraînant une communication entre ces oreillettes. Cette anomalie est en effet 2 à 3 fois plus présente chez les migraineux sans aura, et la migraine est 2 à 3 fois plus présente chez les porteurs de FOP. La fermeture du FOP a alors été envisagée comme solution pour diminuer les crises migraineuses, mais les résultats obtenus donnent un rapport bénéfice/risque qui n'est pas en faveur de cette opération [24].

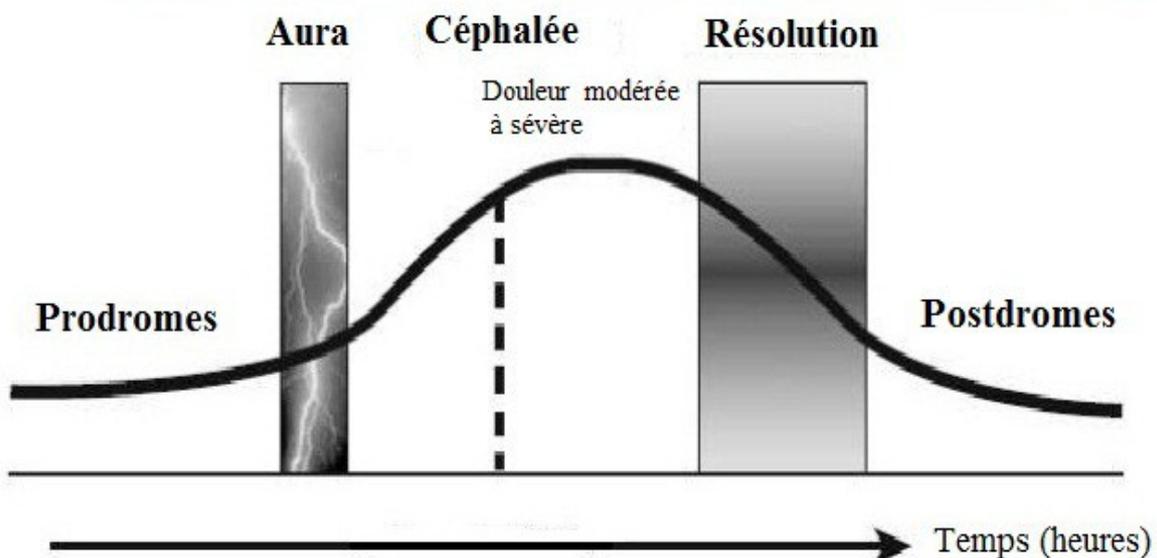
Intéressons nous à présent aux manifestations cliniques de la maladie migraineuse.

## ***B) Tableaux cliniques de la migraine : une pathologie aux multiples facettes.***

La clinique de la migraine se caractérise par une grande hétérogénéité. Les tableaux seront en effet très différents selon qu'il y ait présence ou non d'aura, selon l'intensité de la céphalalgie et les signes associés à cette céphalée. On pourrait presque dire qu'il n'existe pas deux migraineux qui soient semblables en tous points au niveau de la clinique et des facteurs déclenchants la crise.

De manière générale, une crise de migraine se déroule selon le modèle présenté en figure III. Il est à noter que le profil de la courbe peut varier d'un épisode à l'autre et d'un individu à l'autre [23].

**Figure III : Évolution d'une crise de migraine dans le temps [23].**



La phase d'aura est absente dans la plupart des cas et lorsqu'elle est présente, elle ne précède pas forcément la céphalée. **La migraine sans aura (MSA)** et **la migraine avec aura (MAA)** représentent plus de 90% des formes cliniques de la migraine.

### ***1) Migraine sans aura.***

Autrefois appelée « migraine commune », la migraine sans aura est la forme la plus répandue de migraine, puisqu'elle représente 80 à 90% des migraines. C'est souvent cette forme qui est confondue avec le classique mal de tête (céphalée de tension) car en dehors des caractéristiques de la céphalée, les signes accompagnateurs ne sont pas spécifiques de la pathologie et peuvent prêter à confusion.

Chez la plupart des patients, la crise est annoncée par un ensemble de symptômes qui surviennent 1 à 24 heures avant celle-ci : ce sont les **prodromes** [12]. Parmi les symptômes les plus fréquemment décrits par les patients, on retrouve une sensation de faim, une asthénie, une somnolence, des troubles dysthymiques comme une euphorie ou inversement une tendance dépressive, des difficultés de concentration et une irritabilité [18,26]. De nombreux patients présentent également une rigidité de la nuque. Étant donné que ces symptômes précèdent la plupart des crises, le migraineux finit par savoir à l'avance qu'il aura une crise. L'étude de Giffin *et al* (2003) réalisée sur 120 patients montre d'ailleurs que dans 72% des cas, la prédiction de la crise grâce aux prodromes est correcte [18].

Après cette phase prodromique survient la céphalée migraineuse. Pour qualifier une céphalée de migraine, il faut que celle-ci réponde à des critères bien particuliers, définis par l'*International Headache Society* (IHS). Les caractéristiques permettant d'identifier une migraine sans aura sont les suivantes :

**Tableau II : Critères diagnostiques de la MSA définis par l'IHS [26]**

- |   |
|---|
| <p><b>A</b> - au moins 5 crises correspondant aux critères B à D</p> <p><b>B</b> - crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement ou avec traitement inefficace)</p> <p><b>C</b> - céphalées ayant au moins 2 des caractères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Localisation unilatérale</li><li>2. Caractère pulsatile</li><li>3. Intensité modérée ou sévère</li><li>4. Aggravation par les activités physiques de routine</li></ol> <p><b>D</b> - Durant la céphalée, au moins 1 des caractères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Nausées et/ou vomissements</li><li>2. Photophobie et phonophobie</li></ol> <p><b>E</b> – Trouble non attribué à une pathologie.</p> |
|---|

La **céphalée** est le symptôme principal de la migraine. La douleur est localisée au niveau fronto-orbitaire (souvent décrite par le patient comme une douleur « au niveau du front et près d'un œil » ), ou au niveau occipital et peut même être d'emblée diffuse. Une caractéristique qui donne par ailleurs son nom à la migraine est le fait que cette céphalée soit **unilatérale**, c'est-à-dire qu'elle ne touche qu'un seul côté de la tête. Le côté atteint peut alterner entre les crises, c'est d'ailleurs un très bon moyen de reconnaître une crise migraineuse [5]. La douleur est d'intensité **modérée à sévère** en absence de traitement. Sur l'échelle visuelle analogique, elle est évaluée entre 6 et 10, 10 étant le maximum et traduisant une douleur sévère [18]. Le caractère **pulsatile** de la céphalée n'est pas toujours perçu, mais les patients qui le ressentent bien le décrivent comme « des coups de marteau ou des battements dans la tête » [4].

La douleur est aggravée par des activités banales telles que la montée ou descente d'escaliers, le fait de se pencher en avant, ou même la toux et elle est fortement exacerbée en cas d'exercice physique intense (pratique de sport) [26]. Les efforts de concentration accentuent également la douleur, ce qui représente un handicap notamment pour la poursuite du travail. A l'inverse, le repos et l'immobilité atténuent la sensation douloureuse [4].

Chez la plupart des patients, on trouve des signes accompagnateurs de la céphalée, principalement des **nausées et vomissements**. Les vomissements surviennent en général lorsque la céphalée atteint une intensité sévère [23]. Durant la crise, les patients présentent une forte sensibilité à la lumière (**photophobie**), même de faible intensité, ainsi qu'aux bruits (**phonophobie**) et aux odeurs (**osmophobie**) [4]. C'est pourquoi bien souvent, le migraineux en période de crise est contraint de s'isoler et de s'aliter dans un endroit calme et peu éclairé.

D'autres symptômes viennent fréquemment s'ajouter à la céphalée, comme des troubles de la concentration, une pâleur du visage et une asthénie [18]. Certains patients présentent une hypotension orthostatique, d'autres ont une diminution de l'acuité visuelle (à ne pas confondre avec les auras visuelles) qui peut s'accompagner de larmoiements et d'une rhinorrhée [5].

Le phénomène d'**allodynie** cutanée peut apparaître dès la phase prodromique et perdurer voire s'accroître lors de la céphalée: il s'agit d'une sensation douloureuse anormale en réponse à des stimuli normalement indolores, en particulier le toucher. Cette allodynie a principalement une localisation crâniofaciale. Concrètement, le migraineux ne supporte plus d'objet dans ses cheveux (serre-tête, bandana, pinces), ni les bijoux au cou et le moindre contact au niveau du crâne ou du front est perçu comme étant douloureux [16,23].

En absence de traitement efficace, la crise dure entre 4 et 72 heures et les symptômes finissent par disparaître de façon spontanée. Après la crise peut survenir une phase postdromique, qui se manifeste par une fatigue intense, une perte d'attention, des difficultés de mémorisation ou une euphorie et parfois une polyurie [3,23].

Les crises se répètent à une fréquence plus ou moins élevée selon les individus. En dehors des crises, le patient ne présente aucune douleur, mais il semblerait que les migraineux conservent une hypersensibilité aux stimuli visuels et olfactifs même en période intercritique [18].

## 2) Migraine avec aura.

Anciennement dénommée « migraine accompagnée », cette forme de migraine est plus rare, puisqu'elle représente environ 10 à 20% des migraines [23]. Elle est souvent considérée comme plus grave que la MSA, probablement en raison des auras qui sont parfois assez spectaculaires et représente peut être un motif de consultation plus fréquent que les MSA. Certains patients ont exclusivement des MAA, mais plus souvent, les migraineux alternent entre des crises avec aura et des crises sans aura, à des degrés variables [4].

L'aura est un ensemble de signes neurologiques focaux réversibles [23]. La plupart du temps, elle précède la céphalée, mais très rarement, elle peut apparaître en même temps que celle-ci ou la suivre. Chez 1% des patients, l'aura n'est pas suivie par une céphalée [23].

Il existe 4 types d'auras : les auras **visuelles, sensorielles, motrices et aphasiques**. Les auras visuelles sont de loin les plus fréquentes et peuvent être isolées, contrairement aux autres types d'auras qui sont quasiment toujours accompagnées par une aura visuelle [4]. Les critères permettant d'identifier une migraine avec aura sont décrits dans le tableau suivant :

**Tableau III : Critères diagnostiques de la MAA typique définis par l'IHS [23,27].**

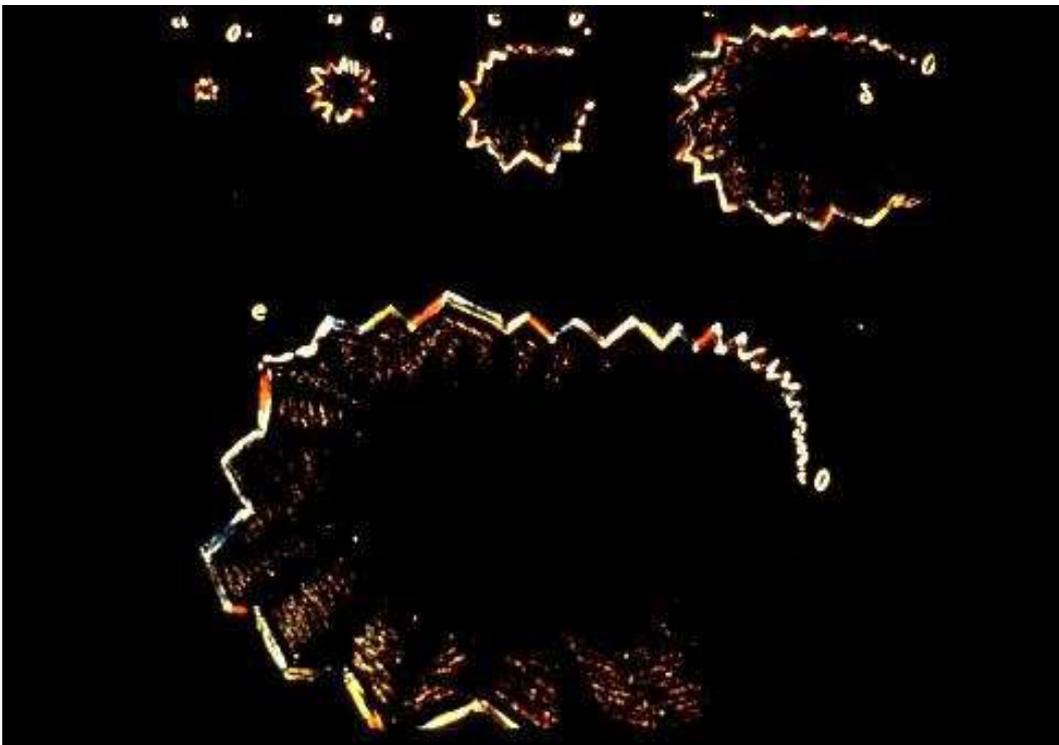
- |  |
|--|
| <p><b>A</b> - Au moins 2 crises correspondant aux critères B à D.</p> <p><b>B</b> - L'aura consiste en au moins un des symptômes suivants mais pas en une faiblesse motrice :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Symptômes visuels complètement réversibles, incluant des symptômes positifs (scotomes, phosphènes) et/ou négatifs (hémianopsie).</li><li>2. Symptômes sensoriels complètement réversibles, incluant des symptômes positifs (paresthésie) et/ou négatifs (hypoesthésie).</li><li>3. Dysphasie complètement réversible.</li></ol> <p><b>C</b> - Au moins une des 2 caractéristiques suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Symptômes visuels homonymes et/ou symptômes sensoriels unilatéraux.</li><li>2. Au moins un des symptômes de l'aura se développe en 5 minutes ou plus et/ou différentes auras se succèdent pendant au moins 5 minutes.</li><li>3. Chaque symptôme dure entre 5 minutes et 1 heure.</li></ol> <p><b>D</b> - Céphalée remplissant les critères B à D de la migraine sans aura, débutant pendant la phase d'aura, ou dans l'heure qui suit cette phase.</p> <p><b>E</b> - Trouble non attribué à une autre pathologie.</p> |
|--|

Une aura typique dure entre 10 et 30 minutes, mais n'excède jamais 60 minutes. Les symptômes de l'aura s'installent de manière progressive durant plus de 5 minutes, c'est ce qu'on appelle « **la marche migraineuse** ». Il s'agit d'ailleurs d'un excellent élément diagnostique, qui permet de différencier l'aura migraineuse d'autres troubles neurologiques focaux transitoires comme la crise d'épilepsie partielle ou l'accident ischémique transitoire (AIT).

Les auras visuelles, qui représentent 90% des crises avec aura, peuvent se manifester de diverses façons. Le **scotome scintillant** ( figure IV ) correspond à un point lumineux et scintillant apparaissant au milieu du champ visuel, aux bords brillants et d'aspects irréguliers [18] Le scotome migraineux présente une particularité : il est au début très petit et se situe près du point de fixation central, puis il se développe progressivement vers la périphérie du champ visuel, jusqu'à l'envahir complètement en 10 à 30 minutes [17]. Ce trouble persiste les yeux fermés et touche les deux yeux.

Les **phosphènes** (figure V) sont un autre phénomène visuel fréquemment retrouvé : il s'agit de tâches lumineuses en forme de flashes, de zig zag, d'étoiles, ou de cercles de tailles variables, qui peuvent être mobiles ou non, mais habituellement de localisation latérale homonyme [18].

**Figure IV : Scotome scintillant [8]**



**Figure V : Phosphènes [8].**



D'autres symptômes visuels sont également rapportés par les migraineux, telles qu'une hémianopsie complète ou une vision trouble avec l'impression de regarder à travers un verre dépoli [10].

Les auras sensitives consistent en des paresthésies, des sensations de fourmillements qui débutent le plus souvent au niveau des doigts, puis remontent le long de l'avant-bras et atteignent les joues, la lèvre et la langue. [18]

Les auras aphasiques se manifestent par des troubles du langage (mot manquant, paraphasie isolée, ralentissement de la fluence verbale) ou des troubles de la lecture ou de la compréhension [18]. Les auras motrices quant à elles, sont beaucoup plus rares et représentent un type particulier de migraine.

La céphalée, qui est en règle générale postérieure à l'aura, présente les mêmes caractéristiques que celle que l'on trouve dans la migraine sans aura.

### ***3) Des migraines prévisibles?***

Même si la migraine est de manière générale assez imprévisible, il existe certaines situations où le patient peut savoir à l'avance qu'il aura une crise migraineuse tel ou tel jour, sans toutefois pouvoir prétendre connaître l'heure exacte de survenue de celle-ci. C'est notamment le cas de la migraine cataméniale, ou encore de ce que l'on surnomme « migraine du week-end » et « migraine du lundi ».

La « **migraine du week-end** » survient, comme son appellation l'indique, durant le week-end mais également durant les vacances. Les causes sont multiples : décompression en fin de semaine après une période de travail, changement des habitudes de sommeil

(grasse matinée), prise de café le matin plus tardivement. Le cerveau migraineux semble mal supporter le changement, même lorsque celui n'est pas forcément mauvais pour le corps comme un sommeil prolongé ou la levée du stress engendré par le travail.

A l'inverse, la « **migraine du lundi** » apparaît en début de semaine, probablement pour des raisons opposées à celle du week-end : reprise du travail qui peut engendrer un certain stress, diminution du temps de sommeil...

Ces deux types de migraines sont souvent perçues par l'entourage comme des maladies « psychologiques », étant donné que le patient prévoit à l'avance qu'il va avoir une crise de migraine. En réalité, il n'en est rien : ce n'est pas *parce que* le patient est convaincu qu'il va avoir une crise de migraine que celle-ci apparaît ; le patient arrive à la prévoir non seulement à cause des prodromes ressentis, mais aussi en raison de la chronologie répétitive de ses crises. Ce type de migraine peut malheureusement avoir une assez grande répercussion au niveau socio-affectif, car la peur d'avoir à nouveau une crise peut limiter le migraineux dans ses activités en le forçant à éviter tout ce qui est susceptible de favoriser l'apparition de migraine. Et à la douleur physique de la crise s'ajoute souvent la souffrance morale liée à l'incompréhension de l'entourage qui supporte mal de voir le patient s'isoler...

La **migraine cataméniale** a également un caractère assez prévisible. Cette dernière apparaît peut être davantage crédible aux yeux de l'entourage étant donné qu'elle est liée à un phénomène physiologique connu pour sa périodicité : les menstruations. Elle est définie comme une migraine survenant dans une fenêtre prémenstruelle débutant deux jours avant l'apparition des règles et se poursuivant jusqu'aux trois premiers jours de règles. L'IHS distingue deux types de migraine cataméniale :

- la migraine cataméniale **pure**, qui est une migraine sans aura n'apparaissant qu'entre J-2 et J+3 du cycle et à aucun autre moment du cycle. Ce type de migraine est assez rare puisqu'il ne touche que 14% des femmes. Sa prévalence maximale se situe aux environs de la quarantaine et elle tend à disparaître à l'approche de la ménopause. [28]
- La migraine **liée aux menstruations**, où le patient présente à la fois des crises de migraine sans aura de J-2 à J+3 et des crises de MSA ou MAA en dehors de la période menstruelle [28].

Les crises survenant en périmenstruel sont assez difficiles à supporter pour les migraineuses car elles sont bien souvent de durée et d'intensité supérieures aux crises habituelles, ont une tendance à récidiver et résistent davantage aux traitements [28]. Ce type de migraine ne doit pas être sous-estimé car elle représente un véritable handicap pour les femmes qui sont touchées, d'autant plus qu'il s'agit en général de jeunes femmes, exerçant une activité professionnelle.

Physiologiquement, les taux d'estradiol et de progestérone dans le sang chutent à la fin de la phase lutéale. Il semble y avoir une corrélation entre la chute brutale de l'estradiolémie et l'apparition de migraine cataméniale. Mais cela n'est valable qu'avec une certaine imprégnation estrogénique préalable: c'est donc davantage le delta de variation de l'estradiolémie qui joue un rôle et non le passage du taux en dessous d'un certain seuil. Cela explique notamment pourquoi les femmes en préménopause sont davantage touchées par la migraine cataméniale, puisque les taux d'estradiol de base sont supérieurs durant cette période. [28]

L'implication de la génétique dans la migraine est encore confirmée ici, étant donné que l'injection d'estradiol chez des femmes ménopausées n'entraîne de migraine que chez les patientes ayant des antécédents migraineux [28]. Le rôle des estrogènes paraît effectivement lié à la physiopathologie migraineuse : ceux-ci moduleraient l'excitabilité neuronale et la synthèse, la sécrétion et le transport de nombreux neurotransmetteurs.

La prise d'une contraception œstroprogestative peut également favoriser l'apparition de migraine cataméniale. Précisément, les crises sont plus fréquentes durant les 7 jours d'interruptions de la pilule en raison de la chute de l'estradiolémie. Il en va de même pour les patchs ou les anneaux vaginaux : l'administration 3 semaines sur 4 entraîne une chute de l'apport en estrogènes la 4<sup>ème</sup> semaine qui est à l'origine du déclenchement de la migraine.

Le traitement de la migraine cataméniale fait intervenir à la fois des antimigraineux classiques et d'autres molécules non spécifiques que nous verrons en détail plus loin.

#### ***4) Quelques formes particulières de migraine.***

Il existe certaines formes très rares de migraine dont le diagnostic et la prise en charge sont affaire de spécialistes:

- **La migraine basilaire** : elle répond aux critères de migraine avec aura, mais l'aura est assez atypique, puisqu'elle consiste en des troubles visuels et sensitifs bilatéraux, des vertiges, une ataxie, une diplopie, une dysarthrie, voire très rarement une altération de la conscience [26] Ce type de migraine touche surtout les jeunes femmes et les enfants [12].
- **La migraine hémiplégique** : il s'agit d'une forme de migraine familiale de transmission autosomique dominante, liée à des mutations sur les chromosomes 1, 2 ou 19. Durant quelques heures à quelques jours, le patient présente une hémiparésie ou une hémiplégie persistante, sans qu'il soit possible de mettre en évidence un AVC constitué [26]. Ces déficits moteurs peuvent être isolés ou accompagnés d'autres symptômes [12]. La récupération est heureusement totale après la crise.

- **La migraine ophtalmoplégique** : ce type de migraine est assez exceptionnelle et touche le plus souvent les enfants. Certains auteurs estiment qu'il ne s'agit pas d'une variante de la migraine [29]. Elle se manifeste par une paralysie oculomotrice survenant quelques jours après la céphalée. C'est généralement le nerf oculomoteur qui est atteint. Ce trouble régresse au bout de quelques jours. Parfois, on n'observe qu'une mydriase isolée. Le diagnostic différentiel de l'anévrisme carotidien doit être réalisé [26].
- **La migraine rétinienne** : également rarissime, elle doit être différenciée d'un accident ischémique transitoire rétinien. Le trouble visuel est ici une amaurose monoculaire transitoire qui dure moins de 60 minutes. En dehors des crises, l'examen ophtalmologique ne présente aucune anomalie [10,26].

### ***C) Évolution et conséquences.***

L'évolution des crises migraineuses au fil du temps varie selon les individus : chez certains, les crises vont s'espacer voire disparaître avec l'âge; chez d'autres, elles deviendront de plus en plus fréquentes et plus douloureuses. Mais de manière générale, la migraine diminue progressivement après 40 ans et devient très rare après 65 ans [8].

Chez les femmes, les crises ont tendance à disparaître avec la ménopause, mais on observe souvent une aggravation des symptômes en préménopause. La migraine régresse chez 30% des sujets, persiste chez 45% et se transforme en un autre type de céphalée chez 25% d'entre eux [6].

Comme la plupart des pathologies, la migraine a de nombreuses complications qui peuvent survenir lorsqu'elle n'est pas suffisamment bien prise en charge, ou lorsqu'elle survient sur des terrains particuliers.

Chez certains patients, les crises migraineuses deviennent de plus en plus fréquentes, jusqu'à évoluer en **migraine chronique**. Elle se définit comme une migraine survenant plus de 15 jours par mois pendant au moins 3 mois et n'étant attribuable à aucune autre cause [5].

Parmi les complications de la migraine, on retrouve l'aura persistante sans infarctus, l'épilepsie déclenchée par la migraine, mais les deux complications les plus redoutées sont l'infarctus migraineux et l'état de mal migraineux [5].

**L'infarctus migraineux** est une complication extrêmement rare. Il s'agit d'une crise typique de migraine avec aura, mais dont le déficit neurologique n'est pas complètement réversible dans les 7 jours. Le diagnostic n'est porté qu'après avoir éliminé la possibilité d'avoir affaire à des accidents ischémiques cérébraux grâce à divers examens : échodoppler

des vaisseaux extra-crâniens, échographie cardiaque trans-œsophagienne, enregistrement Holter d'au moins 24 heures du rythme cardiaque, bilan biologique. La lésion semble provoquée par un œdème pariétal, un vasospasme artériel, une dissection ou des troubles au niveau de l'agrégation plaquettaire [26]. Le scanner ou l'IRM révèlent souvent un infarctus au niveau du territoire occipital [12].

**L'état de mal migraineux** se définit comme une ou plusieurs crises successives de migraine durant plus de 72 heures et pouvant persister jusqu'à 8 à 10 jours. Il s'agit d'une urgence médicale. Cette complication est presque toujours associée à un abus d'antalgiques [26]. La céphalée peut être continue ou laisser quelques phases de répit durant moins de 4 heures, sommeil exclus [12]. Il faut se méfier d'une éventuelle cause sous-jacente (cause vasculaire, tumorale). Très souvent, la céphalée s'accompagne de nausées et vomissements intenses, pouvant entraîner une déshydratation importante.

Si la migraine en elle-même est une pathologie bénigne, elle peut néanmoins favoriser l'apparition de certaines pathologies qui, elles, sont loin d'être bénignes. De nombreuses études (méta-analyse d'Etminam de 2005, *Women's Health Study* 2005) ont montré que la migraine, en particulier la MAA, augmente le risque d'Accident Vasculaire Cérébral chez la femme. Le risque relatif est multiplié par 2,16 pour les migraineuses en général, par 10 en cas de tabagisme, par 14 chez les femmes sous contraceptif oral, et par 3 en cas d'abus d'ergotamine. Par contre, les triptans n'augmentent pas le risque d'AVC. Chez l'Homme et au delà de 45 ans, le risque n'est augmenté que dans la MAA [24]. La migraine avec aura serait donc considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire au même titre que l'hypertension artérielle ou le diabète [8] et le risque est d'autant plus élevé en cas de tabagisme ou de prise de contraception orale, d'où la nécessité pour le migraineux d'arrêter de fumer.

D'autres pathologies se sont avérées être plus fréquentes chez les migraineux, sans qu'on puisse réellement conclure que la migraine ait été un facteur favorisant l'apparition de ces pathologies : c'est notamment le cas du Foramen Ovale Perméable qui est 2 à 3 fois plus fréquents chez les migraineux avec aura et de l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie qu'on retrouve 1,5 à 2 fois plus souvent chez les migraineux en général [24].

## ***D) Comment diagnostiquer un patient migraineux ?***

### ***1) Un diagnostic purement clinique.***

Le diagnostic de la migraine est primordial, car il conditionne le choix de la stratégie thérapeutique. Nous avons volontairement choisi d'en parler après avoir détaillé les différents symptômes, car le diagnostic est ici purement clinique. Rappelons qu'avant la publication de la première classification internationale des céphalées en 1988, la migraine était diagnostiquée de manière différente selon les praticiens, en fonction de leur expérience et leurs habitudes, sans réelle harmonisation des méthodes [1]. Cette classification de l'IHS sert désormais de solide base diagnostique. Elle a fait l'objet en 2004 d'une large révision et donne maintenant une définition claire et valable des différents types de céphalées [20].

Les critères de la migraine sans aura (codifiée 1.1) et de la migraine avec aura (codifiée 1.2) que nous avons détaillé précédemment ont une très bonne spécificité mais une sensibilité modérée [26]. Cependant, concernant les migraines sans aura, il arrive que quasiment tous les critères soient réunis mais qu'un seul fasse défaut. C'est souvent le cas du critère concernant la durée des crises, qui peut être très variable selon les individus [7]. La Société Internationale des Céphalées a donc créé le code 1.7, « migraine sans aura probable, remplissant l'ensemble des critères diagnostiques à l'exception d'un seul ». Ce nouveau code a pour but d'éviter de passer à côté d'un diagnostic de migraine sans aura uniquement parce qu'il manque un critère.

Dans la MSA comme dans la MAA, le diagnostic est basé sur l'interrogatoire du malade, dont l'examen neurologique ne présente aucune anomalie entre les crises [26]. Il repose sur le trépied clinique suivant :

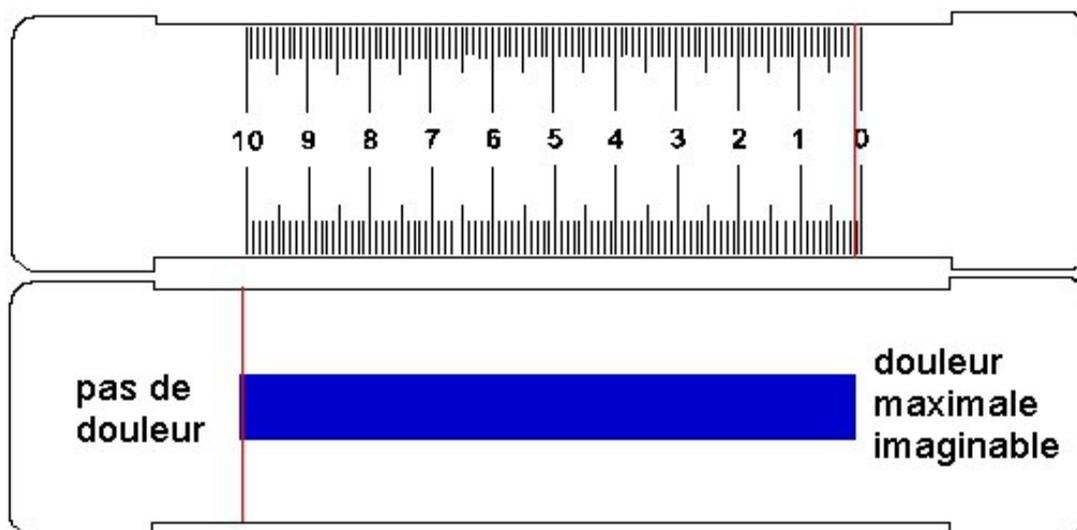
- une évolution par crises récurrentes, séparées par des intervalles libres de toute douleur
- des caractéristiques sémiologiques propres,
- un examen clinique normal [4].

En pratique, le médecin va orienter son diagnostic vers la migraine en raison d'une sémiologie assez typique :

- une intensité de la céphalée variable, allant de la douleur supportable à la douleur violente,
- des crises de durée limitée entre 4 et 72 heures, séparées par des intervalles libres de toute douleur,
- un caractère pulsatile (inconstant)
- une topographie hémicrânienne (présente dans seulement 60% des cas)
- des troubles associés en général très évocateurs : nausées et vomissements dans la MSA, troubles visuels dans la MAA... [30]

L'intensité de la douleur migraineuse peut être évaluée grâce à l'EVA (Échelle Visuelle Analogique). Il s'agit d'une échelle d'auto-évaluation validée, fiable et reproductible. Elle se présente sous la forme d'une réglette en plastique de 10 cm, graduée en mm, que le médecin présente au patient horizontalement ou verticalement. Sur la face vue par le patient se trouve un curseur qui doit être positionné sur une ligne droite dont les extrémités correspondent à « absence de douleur » et « douleur maximale imaginable ». Le médecin demande au patient de positionner le curseur sur la ligne à l'endroit qui situe le mieux sa douleur. Cela lui permet de lire sur l'autre face graduée en mm (qu'il est le seul à voir) l'intensité de la douleur estimée par le patient (figure VI). La douleur migraineuse est en général estimée entre 6 et 10.

**Figure VI : Échelle Visuelle Analogique (recto et verso) [31]**



Lorsque l'interrogatoire est bien mené, que le médecin prend le temps d'écouter le patient décrire sa crise de migraine, la clinique est en générale suffisante pour poser le diagnostic. Cela évite de soumettre les patients à des examens complémentaires qui s'avèrent très souvent inutiles, coûteux et dont les résultats peuvent parfois faire douter le patient comme le médecin [20]. La Haute Autorité de Santé considère en effet qu'aucun examen complémentaire ne doit être prescrit pour réaliser le diagnostic de migraine, sauf en cas de doute après l'examen clinique et l'interrogatoire [4]. L'IRM cérébrale, les examens ophtalmologiques, l'EEG et les autres examens neurologiques n'ont donc pas de place dans le diagnostic de la migraine.

Il existe néanmoins quelques cas où l'HAS recommande une imagerie: en cas de céphalée d'apparition brutale, de céphalée récente différente de la migraine habituelle ou d'anomalie de l'examen clinique. Les praticiens, eux, préconisent également l'imagerie dans les cas d'aura atypique par sa durée, son intensité, ou si la migraine débute après 40 ans [5]. Il ne faut jamais poser un diagnostic de première migraine chez un sujet de plus de 60 ans, sans antécédent familial ou personnel de migraine, surtout en cas de migraine avec aura [32].

En général, c'est le médecin généraliste qui établit le diagnostic de migraine, grâce à l'interrogatoire et l'examen clinique du patient. Mais en cas de sémiologie atypique entraînant un doute sur la cause, ou à la suite de l'échec d'un ou plusieurs traitements, il peut orienter vers un spécialiste (neurologue, médecin de centre de la douleur...) [14].

Le rôle du pharmacien ne doit pas être négligé ici: si le pharmacien d'officine ne peut pas prétendre établir un diagnostic certain de migraine, il peut néanmoins l'envisager à l'issue d'un entretien avec le patient et orienter ce dernier vers la consultation médicale afin qu'il bénéficie d'une prise en charge adaptée.

Il est à noter que l'efficacité d'un traitement même « spécifique », n'a aucune valeur diagnostique: un triptan peut par exemple soulager une hémorragie méningée [33].

Un diagnostic correct de la migraine permet une bonne prise en charge de la maladie, c'est pourquoi il est très important que le médecin accorde suffisamment d'attention et de temps à son patient lors de la première consultation. Malheureusement, il semblerait que la plupart des migraineux ne consultent que lorsque les douleurs sont intenses ou rebelles à leur automédication, ou lorsque les crises deviennent trop fréquentes... [14]

## **2) Le « mal de tête »: migraine ou céphalée de tension?**

On entend souvent bien des gens dire « j'ai mal à la tête » ou « j'ai la migraine ». Pourtant, tous les maux de tête ne sont pas des migraines, loin s'en faut! La céphalée est un symptôme présent dans de nombreuses maladies, ne serait-ce que dans les pathologies courantes comme le rhume, la grippe...

Mais bien souvent, la migraine est confondue avec le mal de tête classique, que l'on nomme **céphalée de tension**. Cela est sans doute lié à l'abus de langage fréquent, qui est de nommer le moindre mal de tête « migraine ». La conséquence de cette confusion est fort problématique: on risque en effet en cas de « mauvais diagnostic » de donner à une personne souffrant de céphalées de tension des traitements antimigraineux qui sont inappropriés, avec un risque d'inefficacité, sans compter les effets indésirables. A l'inverse, une personne migraineuse qui serait soignée avec des traitements inadaptés risque d'augmenter la prise de médicaments pour parvenir à une efficacité de ces derniers et cela entraînerait un risque d'abus médicamenteux.

Il est donc primordial de savoir distinguer la migraine de la céphalée de tension. Les critères permettant de diagnostiquer une céphalée de tension ont été établis par l'IHS, au même titre que ceux de la migraine (tableau IV).

**Tableau IV : Critères diagnostiques des céphalées de tension épisodiques. [4, 32]**

- A-** Au moins 10 épisodes de céphalées répondant aux critères B à D (moins de 15 jours par mois de telles céphalées)
- B-** Céphalées durant de 30 minutes à 7 jours.
- C-** La douleur comporte au moins deux des caractéristiques suivantes:
1. À type de pression ou de serrement (non pulsatile)
  2. Légère ou modérée (peut gêner les activités mais non les empêcher)
  3. Localisation bilatérale.
  4. Non aggravée par les activités physiques de routine.
- D-** Les deux caractéristiques suivantes sont présentes:
1. pas de nausées ou vomissements,
  2. la photophobie et la phonophobie sont absentes, ou seule l'une d'elles est présente.
- E-** Il n'y a pas d'autre étiologie pouvant expliquer ce phénomène.

En général, en posant les bonnes questions au patient, il est assez facile de distinguer la migraine d'une céphalée de tension. Les différences entre ces deux types de céphalées sont présentées dans le tableau suivant:

**Tableau V: Comment distinguer une migraine d'une céphalée de tension [4].**

|                        | <b>Migraine typique</b> | <b>Céphalée de tension</b> |
|------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Hémicrânie             | +                       | 0                          |
| Pulsatilité            | +                       | 0                          |
| Intensité              | Modérée à sévère        | Légère à modérée           |
| Aggravation à l'effort | +                       | 0                          |
| Nausées/Vomissements   | +                       | 0                          |
| Photophobie            | +                       | 0/+                        |
| Phonophobie            | +                       | +/0                        |
| Durée crise            | De 4 à 72 heures        | 30 minutes à 7 jours       |

Dans la céphalée de tension, la photophobie ou la phonophobie peuvent être présentes, mais pas les deux en même temps. En réalité, les différences entre les 2 types de céphalées ne sont pas toujours aussi évidentes. Il existe de nombreux cas où la crise migraineuse emprunte des caractéristiques à la céphalée de tension et d'autres où c'est cette dernière qui revêt l'apparence de migraine. En effet:

- le siège unilatéral de la douleur est retrouvé chez 62% des migraineux, mais aussi chez 11% des céphalées tensives,
- le caractère pulsatile est présent chez 78% des migraineux et chez 18% des sujets avec céphalée de tension,
- les vomissements sont toujours absents des céphalées de tension, mais ne sont présents que chez 50% des migraineux [4].

La prévalence des céphalées de tension pures varie énormément selon les études, elle est estimée entre 12 et 65%. Il existe des patients céphalalgiques chez qui l'on retrouve à la fois des crises de type migraineuses et des céphalées de tension. Le chevauchement de divers symptômes et cette possibilité de coexistence chez un même patient font soupçonner un lien très fort entre migraine et céphalée de tension: certains parlent d'un véritable continuum céphalalgique, mais cela reste encore débattu...[4]

Il faut tout de même noter que la céphalée de tension est en général beaucoup moins handicapante que la migraine, en raison de l'intensité plus faible des maux de tête et du fait qu'il n'y a pas de signes associés, mais aussi parce qu'elle n'entrave pas les activités du patient. D'où l'importance pour le médecin de savoir s'il est en présence d'un véritable patient migraineux ou non, car la prise en charge sera très différente entre les 2 types de céphalées.

### ***3) D'autres diagnostics différentiels à ne pas négliger...***

Il est important de différencier la céphalée de tension de la migraine, car cette dernière requiert une prise en charge plus poussée. Mais à l'inverse, il existe de nombreuses situations où il faut absolument savoir si l'on a affaire à la migraine ou à une pathologie plus grave, qui constitue souvent une urgence.

C'est par exemple le cas de la **méningite**. Cette pathologie infectieuse redoutée a en effet de nombreux points communs avec la crise de migraine: maux de têtes violents, vomissements, photophobie, phonophobie... Mais là s'arrête la ressemblance, car contrairement à la crise migraineuse, la méningite peut mettre en jeu le pronostic vital et constitue donc une urgence médicale. C'est pourquoi il ne faut pas prendre de risque, et orienter le patient vers les urgences en cas de doute (si le patient n'a pas d'antécédent migraineux, ou si la céphalée est différente de ses céphalées habituelles).

Le diagnostic de méningite repose tout d'abord sur le tableau clinique, avec notamment la présence de signes fonctionnels et physiques:

- Les **céphalées** constituent le signe le plus précoce mais également le plus évocateur et constant: elles sont intenses, violentes, diffuses, continues avec des pics de douleur et surtout d'apparition rapide, contrairement à la céphalée migraineuse qui s'installe progressivement après une phase d'aura ou prodromique. La douleur est exacerbée par le bruit, la lumière, les mouvements et ne cède pas aux antalgiques habituels. On retrouve également une hyperalgésie chez le patient [34].
- Les **vomissements** sont inconstants mais précoces, en jet, provoqués par les changements de position et sans rapport avec la prise d'aliments [34]. Il est assez difficile de les distinguer des vomissements liés à la migraine, mais on peut tout même noter que dans la migraine, les vomissements ne surviennent en général que lorsque la céphalée devient sévère, c'est-à-dire assez tard dans la crise, alors que dans la méningite, il s'agit d'un signe précoce. De plus, les vomissements liés à la méningite sont « en jets », c'est-à-dire répétés et très rapides: dans la migraine, les patients ont tendance à être soulagés après un vomissement et ceux-ci sont donc en général beaucoup moins réitérés.
- On retrouve souvent une **constipation** chez les patients atteints de méningite, mais ce signe ne sera pas d'une grande aide dans le diagnostic différentiel, puisqu'elle peut être présente aussi chez les migraineux...
- La méningite se caractérise également par la présence d'une **fièvre** à 39-40°C, avec frissons, sueurs et myalgies. La crise migraineuse peut parfois s'accompagner d'une hyperthermie, mais celle-ci est en général très légère et ne prête pas à confusion avec un syndrome infectieux.
- Ce sont en général les signes physiques assez typiques qui permettront d'orienter vers un diagnostic de méningite, en particulier la **raideur méningée**, qui est douloureuse et permanente. Elle est parfois évidente en raison de la position adoptée par le patient, dite en « chien de fusil » : dos tourné à la lumière, tête en arrière, membres demi-fléchis. Une tentative de flexion progressive de la tête sera douloureuse et entraînera une forte résistance. Deux manœuvres permettent de confirmer cette raideur méningée: [34]
  - **le signe de Kernig**: lorsque l'on met le malade en position assise, ou qu'on lui élève les membres inférieurs en position couchée, il lui est impossible de fléchir les cuisses sans fléchir les genoux.
  - **le signe de Brudzinski**: une flexion forcée de la nuque provoque automatiquement une flexion involontaire des membres inférieurs.

Devant un patient qui présente un mal de tête intense, de survenue brutale, associé à des vomissements et une intolérance à la lumière et au bruit, il faudra donc envisager la possibilité d'être en présence d'un cas de méningite et agir en conséquence! La suspicion d'un syndrome méningé doit orienter vers une hospitalisation et la réalisation d'un scanner en urgence, éventuellement suivi d'une ponction lombaire [35].

Parmi les autres céphalées qui doivent être distinguées de la migraine, on retrouve l'**Algie Vasculaire de la Face (AVF)**. Ce type de céphalée est beaucoup plus rare que la migraine. En général, le diagnostic différentiel entre ces deux pathologies est assez facile lorsque les crises d'AVF sont typiques. Il existe tout de même des formes mixtes dont le tableau regroupe à la fois des symptômes de l'AVF et de la migraine, mais cela ne pose pas de réel problème en pratique, puisque les prises en charge thérapeutiques sont très similaires dans les deux cas [4].

**Tableau VI: Comment distinguer une migraine d'une algie vasculaire de la face [4].**

|  | <b>Migraine typique</b>                       | <b>Algie vasculaire de la Face</b>                         |
|--|---|--|
| Prédominance de sexe                             | Féminine                                      | Masculine  |
| Durée des crises                                 | 4 à 72 heures                                 | 15 à 180 minutes   |
| Siège douleur                                    | Hémicrânie alternante                         | Périorbitaire fixe   |
| Fréquence des crises                             | Moins d'une crise à plus de 6 crises par mois | 1 à 8 par jour   |
| Évolution temporelle                             | Aléatoire                                     | Périodes de 15 jours à 3 mois<br>Rémission > ou = 14 jours |
| Signes vasosécrétoires (rhinorrhée, larmoiement) | Absents                                       | +++  |
| Claude Bernard Horner                            | Absent  | Présent  |

Il existe certains **critères d'alerte** face à une céphalée, qui doivent faire évoquer une céphalée secondaire à une urgence diagnostique:

- une survenue brutale,
- une céphalée récente ,
- une céphalée inhabituelle ou différente des céphalées habituelles du patient,
- une anomalie de l'examen général ou neurologique,
- la présence de fièvre,
- une anomalie du fond d'œil,
- un contexte de survenue particulier (post-partum, traumatisme crânien récent).

En conclusion, lorsque l'on a devant soi un patient qui dit « j'ai la migraine », il faut lui demander de bien décrire les signes cliniques de sa céphalée, au besoin l'aider en lui posant des questions pertinentes pour le diagnostic et lui accorder une écoute suffisante, afin de déterminer s'il est réellement migraineux, s'il souffre en fait de céphalées de tension ou si ses maux de tête cachent une urgence médicale.

Nous avons décrit les crises de migraine chez l'adulte en général. Voyons à présent si les manifestations diffèrent chez la femme enceinte et chez l'enfant.

## ***DEUX CAS PARTICULIERS DE MIGRAINEUX.***

### ***A) La migraine chez la femme enceinte.***

Comme nous l'avons vu précédemment, la migraine est une affection à prédominance féminine. Le profil type du migraineux est une femme de 20 à 50 ans, la prévalence maximale se situant entre 30 et 40 ans, ce qui coïncide avec l'âge des grossesses [19,36].

De manière générale, la grossesse modifie grandement le profil de la maladie migraineuse. L'étude réalisée en 1993 par Granella *et al* [36] sur un échantillon de 1300 femmes enceintes migraineuses donnait les résultats suivants:

- 1,3% des femmes ont eu leur première crise de migraine lors de la grossesse,
- 67,3% ont constaté une nette amélioration, avec disparition complète des crises chez 17,4% d'entre elles et une régression franche des crises chez 49,9%,
- 29,2% n'ont constaté aucun changement dans leur pathologie au cours de la grossesse,
- et enfin, la migraine s'est aggravée chez seulement 3 à 7% d'entre elles [36].

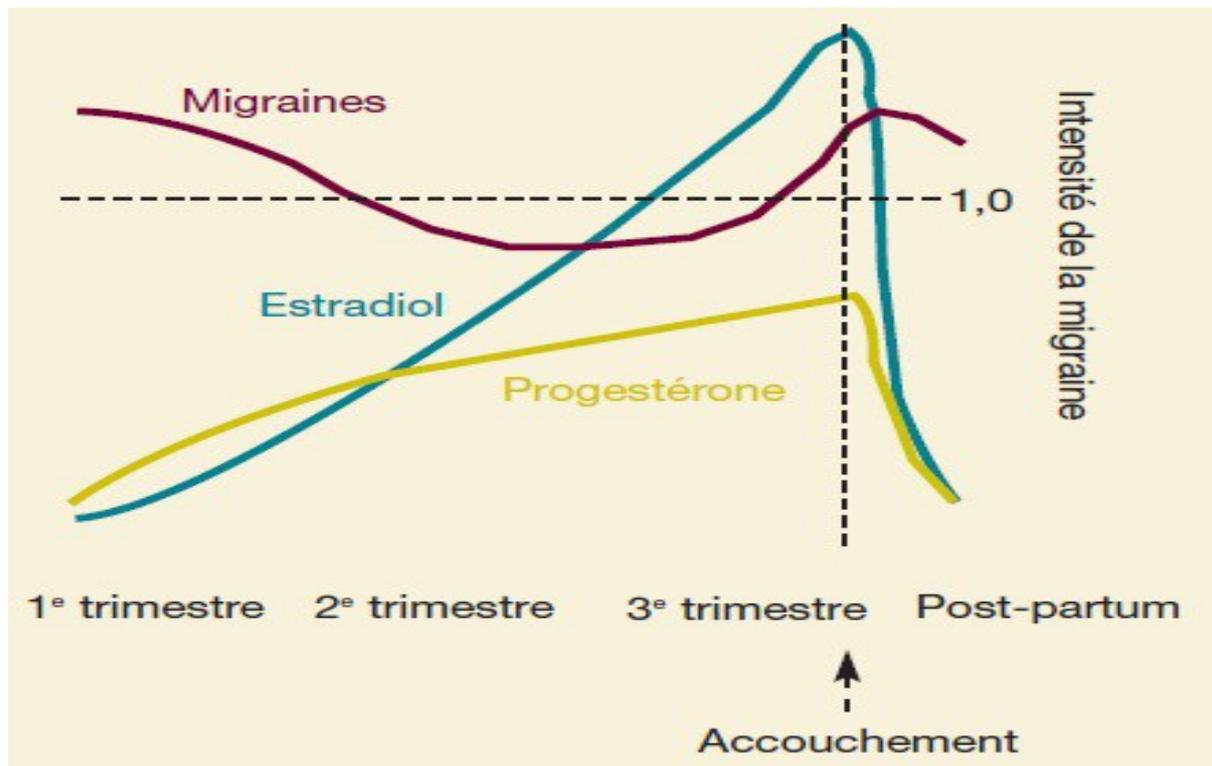
L'amélioration de la migraine lors de la grossesse semble plus fréquente chez les femmes ayant des crises de migraine sans aura. A l'inverse, celles qui ne constatent pas de changement dans leurs crises et celles qui voient leur migraine débiter ou s'aggraver lors de la grossesse sont en majorité les patientes qui présentent des migraines avec aura. Les taux élevés d'estrogènes plasmatiques durant la grossesse seraient en partie responsables de l'amélioration fréquente de la MSA et de l'aggravation de la MAA [37,38].

Vu la forte proportion de femmes enceintes chez qui la migraine s'améliore, on peut en conclure que la grossesse a globalement un effet bénéfique sur la migraine, comme sur bon nombre d'autres pathologies. Il semblerait d'ailleurs que les femmes les plus soulagées durant cette période soient celles dont les migraines sont fortement influencées par le climat hormonal (migraines cataméniales, ayant débuté à la puberté, migraines aggravées par la prise de contraceptifs oraux) [36].

La fréquence de la maladie migraineuse varie en fonction du trimestre de grossesse: au premier trimestre et en post-partum, on constate souvent une augmentation des crises migraineuses, ce qui est probablement lié à la variation hormonale soudaine. A l'inverse, les crises ont tendance à s'amoinrir lors du deuxième et du troisième trimestre. Diverses hypothèses pourraient expliquer ce phénomène: une adaptation du corps à l'environnement hormonal, une augmentation des endorphines ou encore une variation du taux de sérotonine dans le métabolisme pendant la période gestationnelle [39].

Le rôle de la progestérone dans la migraine est encore assez mal connu, mais celui des estrogènes paraît plus certain: ces derniers moduleraient l'excitabilité neuronale, la production d'énergie mitochondriale ainsi que la synthèse, la sécrétion et le transport de nombreux neuromédiateurs impliqués dans la physiopathologie migraineuse [28]. Les fluctuations des taux de progestérone et d'estradiol au cours de la grossesse semblent donc bien corrélées aux variations de la maladie migraineuse, comme le montre la figure VII.

**Figure VII : Évolution des migraines au cours de la grossesse [39].**



Certaines études montrent que chez 4 à 10% des femmes migraineuses, le premier épisode de migraine survient à l'occasion d'une grossesse [39]. En général, il y a dans ces cas peu de chances que la situation s'améliore au cours de cette période. La proportion de migraine avec aura serait plus importante dans ces cas de première crise gestationnelle par rapport aux répartitions habituelles.

Le tableau clinique de la migraine chez la femme enceinte est le même que chez les adultes en général, donc la démarche diagnostique reste dans ses principes la même qu'en dehors de la grossesse et repose toujours sur les critères de l'IHS. Cependant, elle doit tenir compte des céphalées pouvant survenir plus fréquemment durant cette période [36,38]. Dans la plupart des cas, ce diagnostic ne pose aucun problème. Il est à noter que de nombreux symptômes de la migraine sont communs avec ceux perçus par la femme en début de grossesse (nausées, vomissements, fatigue), ce qui rend tout de même le diagnostic plus difficile...

Si l'imagerie cérébrale est jugée indispensable pour certifier le diagnostic, elle ne doit pas être refusée en raison de la grossesse. Elle n'est cependant recommandée pour diagnostiquer une migraine chez la femme enceinte que dans les cas suivants:

- s'il s'agit de la première crise, notamment avec aura, surtout si elle est atypique,
- si la crise est anormalement douloureuse ou d'installation brutale,
- si les crises sont plus fréquentes ou plus sévères,
- si l'examen neurologique est anormal [36].

Lorsque l'imagerie est nécessaire, il est préférable de recourir en première intention à l'IRM cérébrale sans injection. Si toutefois le diagnostic nécessite impérativement une injection ou même une artériographie, elles pourront être réalisées, en évaluant bien évidemment au préalable le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant [38].

Lorsqu'une femme enceinte ou en post-partum souffre de céphalées, le diagnostic différentiel doit être posé avec les céphalées secondaires. La céphalée est en effet un symptôme très fréquemment rencontré dans les accidents ischémiques cérébraux, artériels et veineux, l'éclampsie ou l'hémorragie cérébrale. En cas de signes infectieux associés, il faut également éliminer une méningite [36,39]. Avant de poser le diagnostic de migraine, on doit être certain de ne pas avoir affaire à une pathologie plus grave qui pourrait avoir des conséquences à la fois sur la mère et le fœtus.

L'étude de Wainscott *et al* réalisée en 1978 compare l'évolution de la grossesse dans une cohorte de 777 migraineuses enceintes à celle de 182 femmes non migraineuses. Dans les deux cohortes, les taux d'avortement, d'éclampsie, de mort *in utero*, de naissances prématurées ou de malformations congénitales sont identiques et ne diffèrent pas des chiffres obtenus dans la population générale. La survenue de crises migraineuses lors de la grossesse ne semble donc pas influencer sur l'évolution de celle-ci ou sur le développement fœtal [36].

30 à 40% des femmes souffrent de céphalées durant la première semaine du post-partum. Ces céphalées surviennent majoritairement entre le 3ème et le 6ème jour après l'accouchement et leur durée varie entre 1 et 6 jours. Il peut s'agir d'un premier épisode de migraine, mais le plus souvent il s'agit d'une recrudescence de crises migraineuses dont souffraient déjà les patientes antérieurement. Cela pourrait avoir un lien avec la chute brutale des estrogènes durant le post-partum. Là encore, en cas de doute, il ne faut pas négliger la possibilité d'avoir affaire à une céphalée de tension liée à la dépression du post-partum, une céphalée orthostatique faisant suite à une brèche accidentelle post-anesthésie péridurale ou encore une céphalée de cause vasculaire (thromboses veineuses cérébrales, angiopathies) [38].

Intéressons nous à présent à la migraine de l'enfant.

## ***B) La migraine chez l'enfant.***

La migraine est la céphalée chronique la plus fréquente chez l'enfant et pourtant elle est largement sous-diagnostiquée, peut être même davantage que la migraine de l'adulte! Sa prévalence est estimée entre 5 et 10% [40]. Elle peut débuter dès l'âge de 1 an, l'âge moyen de survenue de la pathologie chez l'enfant étant d'environ 6 ans. Très souvent, il existe des antécédents familiaux de migraine [8,41]. Les garçons sont autant touchés que les filles par cette pathologie, mais la prévalence augmente rapidement chez ces dernières à la puberté, ce qui explique la prédominance féminine à l'âge adulte [42].

Les facteurs déclenchants des crises sont globalement les mêmes que chez l'adulte. Parmi ces facteurs, on retrouve la pression scolaire, le jeûne (hypoglycémie), une lumière forte, le froid ou la chaleur, le bruit, les odeurs fortes, les contrariétés, le sport intense, les légers traumatismes céphaliques (liés aux jeux: roulade, «poirier» ...), le manque ou l'excès de sommeil. Par contre, les aliments ne sont que très rarement incriminés dans la survenue des crises; contrairement aux idées reçues, le chocolat n'est quasiment jamais retrouvé comme facteur déclenchant [8,41].

La répartition avec/sans aura est assez différente de celle de l'adulte: la crise migraineuse est précédée par des auras visuelles ou auditives chez 30 à 40% des enfants migraineux [8]. Mais il ne s'agit pas de la seule différence: le tableau clinique pédiatrique présente également quelques particularités. En effet:

- la durée minimale des crises est **plus courte (1 heure)** que chez l'adulte (4 heures),
- la localisation de la douleur est frontale et **bilatérale**,
- le côté pulsatile est moins souvent ressenti,
- les troubles digestifs sont fréquents lors des crises, en particulier les douleurs abdominales,
- une **pâleur inaugurale** est très souvent retrouvée,
- le nombre de crises par mois est moins élevé que chez l'adulte,
- les tableaux mixtes associant migraines et céphalées de tension sont plus courants, même si la céphalée de tension est moins fréquente chez l'enfant. [4,41].

Les auras pédiatriques sont principalement des auras visuelles, qui sont assez particulières et peuvent inquiéter l'enfant comme les parents: impression que les objets sont plus petits qu'ils ne le sont réellement, inversions d'images ou encore hallucinations (syndrome d'Alice au pays des merveilles). L'endormissement qui termine souvent la crise permet de faire disparaître les derniers symptômes. [42]

Il existe trois syndromes périodiques de l'enfant, qui sont considérés comme des précurseurs de la migraine:

- **la crise de migraine abdominale:** il s'agit d'une crise durant de 1 à 72 heures, d'intensité modérée à sévère, de localisation médiane ou plus fréquemment péri-

ombilicale. La douleur peut être sourde ou irritative. Elle s'accompagne fréquemment d'une pâleur, d'une perte d'appétit, de nausées et de vomissements [43].

- **la crise de vertige paroxystique bénin:** il s'agit d'un accès brusque de vertige sévère dont la durée varie de quelques minutes à quelques heures. Il peut s'accompagner d'un nystagmus et de vomissements. L'enfant a l'impression de tourner sur lui-même «comme une toupie» [42]. La résolution est spontanée. L'examen neurologique et l'EEG sont normaux même durant la crise [43].
- **les vomissements cycliques:** ce sont des accès épisodiques et stéréotypés de nausées et vomissements intenses, dont la durée varie entre 1 et 5 jours. L'enfant présente 4 épisodes de vomissements par heure, pendant au moins 1 heure. Il n'existe aucune autre manifestation en dehors des crises. Le principal risque de cette forme est la déshydratation de l'enfant [43].

De même que chez l'adulte, le diagnostic de la migraine chez l'enfant repose sur la clinique. Un examen minutieux de l'enfant ainsi que l'interrogatoire permettent de poser le diagnostic, avec néanmoins une petite subtilité: le médecin questionne à la fois l'enfant et les parents, surtout lorsque l'enfant est en bas âge et a donc des capacités plus limitées à s'exprimer. L'enfant décrira la manière dont lui-même ressent les céphalées, tandis que les parents décriront les symptômes qui leur sont «visibles», comme la pâleur inaugurale, les douleurs abdominales...

Les examens complémentaires n'ont encore une fois pas leur place dans le diagnostic de migraine, mais l'imagerie cérébrale est réalisée de manière quasi-systématique chez les enfants de moins de 6 ans, pour éliminer avec certitude les pathologies plus graves. En dehors des crises, l'EEG est normal [8].

Il faut se méfier des troubles visuels tels que la photophobie ou les auras visuelles, qui peuvent induire en erreur et orienter à tort vers une origine ophtalmologique. De même, il existe des formes de migraine comportant une perte de connaissance initiale, qui ne doivent pas être confondues avec la crise d'épilepsie [41]. Si l'enfant a de la fièvre, il faudra suspecter un syndrome méningé.

Certaines formes rares et spectaculaires peuvent être observées chez l'enfant: migraines hémiplégiques, confusionnelles, paresiques ou apraxiques. Ce sont souvent des manifestations inaugurales qui nécessitent des examens approfondis pour éliminer une éventuelle cause organique sous-jacente [41].

Si la migraine de l'enfant est autant sous-estimée, c'est peut être parce qu'elle est plus difficile à diagnostiquer que chez l'adulte. Nous avons vu que le diagnostic reposait majoritairement sur l'anamnèse, or les enfants, surtout en bas âge, ont souvent des difficultés à décrire leur crise de migraine. Il leur est par exemple difficile de localiser la

céphalée, de savoir si elle est pulsatile ou non. De plus, la crise dure entre 1 et 4 heures: elle est donc plus courte que chez l'adulte et peut passer inaperçue aux yeux des parents. Enfin, la céphalée est la plupart du temps bilatérale chez l'enfant, ce qui lui fait un point commun de plus avec la céphalée de tension et peut donc induire en erreur lors du diagnostic.

Le pronostic est heureusement très souvent favorable. Une cohorte de 73 enfants migraineux a été suivie pendant 40 ans: les résultats montrent que 62% d'entre eux ne sont plus migraineux à l'âge adulte [41].

La sévérité des crises n'est pas à prendre à la légère: la douleur est modérée à intense chez 71 à 86% des enfants migraineux, c'est pourquoi ils arrêtent souvent leurs activités et pleurent dans la moitié des cas [41]. Dans 30 à 50% des cas, on retrouve des nausées et vomissements associés à la céphalée [8]. La moitié des enfants migraineux ont plus d'une crise de migraine par mois. L'absentéisme scolaire est plus élevé que pour les non-migraineux.

La migraine représente donc un handicap social chez l'enfant comme chez l'adulte, c'est pourquoi il ne faut jamais tirer la conclusion hâtive que le mal de tête de l'enfant est un prétexte qu'il a trouvé pour ne pas aller à l'école! Et plutôt que de forcer l'enfant à aller en cours avec son mal de tête qui s'aggrave à l'effort, il est préférable de l'emmener voir un médecin pour une prise en charge adaptée.

Nous allons à présent voir quel est l'arsenal thérapeutique mis à disposition des migraineux pour les aider à combattre cette pathologie.

## ***PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTS MIGRAINEUX.***

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement qui puisse guérir définitivement la maladie migraineuse. Mais à défaut de pouvoir se libérer de cette pathologie, on peut tout de même la rendre plus supportable, en soulageant la douleur et en prévenant les crises. Ce sont bien entendu les médicaments qui ont la part belle dans la prise en charge de la migraine, même si des alternatives ont également fait leurs preuves.

Le traitement de la migraine comprend deux types de thérapeutiques qui peuvent être associées lorsque cela s'avère nécessaire. On distingue les **traitements de la crise** qui seront pris au coup par coup lorsque une crise est prévisible ou est en cours et les **traitements de fond** qui devront être pris quotidiennement par le migraineux afin de réduire au maximum la fréquence et l'intensité des crises.

### ***A) Les traitements de la crise.***

Le traitement de la crise de migraine a pour but d'éviter de passer à la phase céphalalgique lorsque le patient le prend dès les prodromes, ou d'arrêter la crise migraineuse déjà en cours. Le choix d'un traitement de la crise se fait par paliers: on débute tout d'abord par les traitements non spécifiques que sont les AINS et les antalgiques et en cas d'inefficacité on passera à des antimigraineux spécifiques.

#### ***1) Les traitements non spécifiques:***

Ce sont des traitements qui peuvent également être utilisés dans d'autres indications. Les médicaments recommandés par l'HAS en première intention dans le traitement de la crise migraineuse sont les antalgiques non opiacés, à savoir le paracétamol, l'aspirine et les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS).

- **Le paracétamol** : (Dafalgan®, Doliprane®, Efferalgan®...)

Le paracétamol (ou acétaminophène) est utilisé dans la migraine pour ses propriétés antalgiques. Les mécanismes expliquant son effet antalgique restent débattus : il a longtemps été considéré que cet effet résultait du blocage des cyclo-oxygénases (COX) périphériques et donc d'une désensibilisation des nocicepteurs périphériques. Cependant, dans un milieu riche en radicaux peroxydes tel que les zones inflammatoires, le paracétamol ne peut inhiber les COX et perd donc son efficacité antalgique. C'est ce constat qui a conduit à la découverte de son action préférentielle sur la COX3 centrale. [46]  
De plus, il semblerait que le paracétamol renforce les contrôles inhibiteurs descendants de la douleur, issus du tronc cérébral. [47]

Il a donc une action sur la composante douloureuse de la migraine, mais n'agit pas sur la composante inflammatoire. Cela pourrait expliquer le fait qu'il ne soit pas toujours suffisamment efficace, d'autant que l'intensité de la douleur est variable selon les crises ou selon les personnes. Dans les migraines sévères, le paracétamol s'avère assez souvent insuffisant...

La posologie adulte est de 500 mg à 1000 mg toutes les 6 heures, sans dépasser un maximum de 4 g/jour [8]. Il faut en général avoir recours à la dose de 1000 mg pour espérer être efficace sur la migraine. C'est l'un des médicaments les plus utilisés par les Français en automédication pour soulager leurs céphalées. Le niveau de preuve de son efficacité comme antimigraineux est pourtant faible, très peu d'études ayant été menées à ce sujet [44]. Cela explique d'ailleurs en partie pourquoi le paracétamol ne possède pas d'AMM spécifique dans le traitement de la crise migraineuse.

L'avantage du paracétamol est de présenter très peu d'effets indésirables et des interactions médicamenteuses minimales. Il faut néanmoins garder en tête qu'à la posologie de 4g/ jour pendant plus de 4 jours chez des personnes ayant un foie fragilisé ou en cas de prise simultanée d'alcool, il y a un risque d'hépatotoxicité. De plus, étant donné qu'il n'est pas toujours efficace dans la migraine, certains patients auront tendance à augmenter les prises pour obtenir l'effet souhaité, ce qui conduit à un risque de céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux, dont nous parlerons en détail plus loin. La prise de paracétamol n'est donc pas anodine.

- **L'aspirine** : (Aspirine UPSA®, Aspégic®...)

L'aspirine (ou acide acétylsalicylique) inhibe la synthèse des prostaglandines centrales et périphériques, diminuant ainsi la douleur [12]. Des études ayant comparé son efficacité (en monothérapie ou associé au métoclopramide) par rapport au placebo ont démontré l'efficacité de l'aspirine à des doses de 900-1000 mg, non seulement sur la céphalée mais aussi sur les signes accompagnateurs (nausées et vomissements, phonophobie, photophobie). L'effet sur les nausées et vomissements est augmenté lorsqu'il est associé au métoclopramide [44]. L'aspirine est également très fréquemment utilisé en automédication pour soulager les céphalées, avec une efficacité variable selon les patients. Les rares études comparatives ne montrent cependant pas de supériorité de l'aspirine sur le paracétamol dans le traitement de la migraine [48].

La posologie adulte est de 500 mg à 1000 mg, 1 à 3 fois par jour, sans dépasser la posologie maximale de 3 g/jour [8]. L'un des principaux inconvénients de l'aspirine est sa toxicité gastrique, c'est pourquoi il doit toujours être pris pendant un repas ou une collation (yaourt) et ne peut pas être utilisé en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal.

Il présente également de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les AVK ou le méthotrexate et ne pourra donc pas être prescrit chez tous les patients. Les formes effervescentes sont à préférer, en raison de leur action plus rapide et de leur

effet positif sur la vidange gastrique [8]. On notera cependant que ces formes ne sont pas toujours bien supportées par les patients en raison de leur goût, surtout lors de la phase nauséuse de la migraine.

### ● Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les AINS agissent en inhibant les COX1 et 2, ce qui diminue la production de prostaglandines. Ils réduisent ainsi la réaction inflammatoire locale méningée qui est secondaire à la vasodilatation artérielle [2]. Ce sont leurs propriétés anti-inflammatoires et antalgiques qui sont mises à profit dans le traitement de la crise migraineuse et de nombreuses études confirment leur efficacité dans cette indication [44].

Quatre AINS sont recommandés par l'HAS : **l'ibuprofène** (Advil®, Spifen®...), **le naproxène** (Apranax®), **le kétoprofène** (Profémigr®) et **le diclofénac** (Voltarène®). Parmi eux, seuls l'ibuprofène et le kétoprofène possèdent une AMM dans le traitement de la crise migraineuse :

- ibuprofène : 200 à 400 mg , 1 à 3 fois par jour sans dépasser 1,2 g par jour
- kétoprofène : 50 à 100mg, 1 à 3 fois par jour sans dépasser 200 mg/jour. La spécialité Profémigr® est dosée à 150 mg.

Il n'existe pas d'inefficacité croisée entre les AINS. En cas d'échec d'une molécule, il faut donc en essayer une autre, jusqu'à trouver le bon AINS et la posologie adaptée [8]. Les AINS présentent malheureusement de nombreux effets indésirables, notamment au niveau gastrointestinal (ulcérigènes), ainsi que des interactions médicamenteuses (AVK, méthotrexate...) et des contre-indications (ulcère gastroduodéal en évolution, antécédents d'asthme ou d'urticaire, grossesse...), ce qui limite parfois leur utilisation [48].

Les antalgiques opioïdes (morphine, codéine, tramadol) ne sont pas recommandés dans cette indication, que ce soit en monothérapie ou en association: ils n'ont en effet pas prouvé d'efficacité supérieure aux antalgiques de niveau I dans la migraine et peuvent induire un abus médicamenteux, voire un comportement addictif [49]. Ils ont même tendance à augmenter les nausées chez le migraineux [8]. Il faut donc rester vigilant, car de nombreuses spécialités vendues sans ordonnance (Prontalgine®, Migralgine®) associent du paracétamol à la codéine pour le traitement de douleurs modérées et le migraineux qui se soigne par automédication pourrait être tenté d'y recourir trop souvent...

L'association de la caféine au paracétamol ou à l'aspirine n'ayant pas apporté de réelle preuve quant à la potentialisation de l'effet de l'antalgique, la caféine n'est pas recommandée pour traiter la migraine, d'autant qu'elle peut également être source d'abus médicamenteux. [49]

Il est possible d'ajouter aux antalgiques un traitement adjuvant, qui diminue les symptômes associés, comme les **antiémétiques**. Le **métoclopramide** (Pimpéran®) et la **dompéridone** (Motilium®) sont les plus fréquemment utilisés; ils sont recommandés en cas de nausées et dans le but de prévenir d'éventuels vomissements lors de la crise migraineuse qui en plus d'être forts désagréables pour le patient, peuvent être une entrave à la voie orale [48]. Le métoclopramide (10mg) est d'ailleurs commercialisé en association avec l'aspirine (900mg) dans la spécialité Migpriv® qui possède l'AMM dans « le traitement symptomatique de la crise migraineuse et des troubles associés ». [49] Cette association augmente la vitesse d'absorption de l'aspirine grâce à l'effet prokinétique du métoclopramide, mais elle ne potentialise pas l'effet de l'aspirine. En cas d'association de 2 spécialités, il est recommandé de prendre l'antiémétique 15 minutes avant l'antalgique.

On relèvera également l'utilisation de glucocorticoïdes comme la dexaméthasone ou la prednisone dans le traitement d'urgence de l'état de mal migraineux. Ils sont testés dans le traitement des crises aiguës de migraine mais ils n'ont pas fait preuve de leur efficacité dans les études placebo contrôlées [27,48].

Les phénothiazines par voie parentérale (chlorpromazine notamment) pourraient être envisagées à l'avenir pour traiter une crise migraineuse. Une étude comparative par rapport au placebo montrait un soulagement complet des céphalées chez 57% des patients traités par phénothiazines contre 8% dans le groupe placebo. [48]

## **2) Les traitements spécifiques.**

Un grand nombre de migraineux ne sont pas suffisamment soulagés par les antalgiques de niveau I et doivent passer aux traitements spécifiques, qui ne sont accessibles que sur ordonnance. Cela sous-entend donc qu'ils aient consulté un médecin à ce sujet [50]. Il existe 2 classes d'antimigraineux spécifiques : les **dérivés ergotés** et les **triptans**.

### **● Les dérivés ergotés ou alcaloïdes de l'ergot:**

Ils sont issus d'un champignon parasite des épis de seigle, l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*). Ce champignon est connu depuis l'Antiquité pour ses effets vasoconstricteurs liés aux alcaloïdes qu'il renferme, parmi lesquels se trouvent l'**ergotamine** et la **dihydroergotamine**. Ces dérivés ergotés sont à la fois agonistes partiels des récepteurs alpha-adrénergiques, des récepteurs dopaminergiques et antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub>. Ils induisent une vasoconstriction au niveau périphérique et au niveau des artères cérébrales, cette dernière propriété justifiant leur utilisation dans le traitement de la migraine.

Le tartrate d'ergotamine a une résorption générale assez faible, c'est pour cette raison qu'il est associé à la caféine qui augmente son absorption per os. [23] Le mésilate de dihydroergotamine a globalement les mêmes propriétés pharmacologiques, mais elles sont moins puissantes [8]. Sa biodisponibilité par voie nasale ou parentérale est plutôt bonne,

mais faible par voie orale, c'est pourquoi seules les formes injectables et nasales ont une place dans le traitement de la crise migraineuse [51]. La posologie du **Gynergène caféiné®** per os (1mg tartrate d'ergotamine + 100mg caféine) chez l'adulte est d'1 à 2 mg par prise, à répéter une fois au bout de 30 minutes si la douleur ne cède pas, sans dépasser 6mg/ jour et 10 mg/semaine. La prise doit se faire précocement, dès le début de la phase algique. [52]

La dihydroergotamine est commercialisée sous deux formes galéniques :

- le spray nasal **Diergo-spray®** dosé à 4mg/ml : la posologie est d'une pulvérisation dans chaque narine, à répéter une fois si nécessaire après 15 à 30 minutes, sans dépasser le contenu d'un flacon (4mg) par jour et 6 flacons (24mg) par semaine.
- La **Dihydroergotamine injectable®** en IM ou SC (ampoules d'1ml=1mg): la posologie est d'1mg par prise, avec un maximum de 2 mg/jour et de 8 mg/semaine. [52]

Les dérivés de l'ergot ont une demi-vie assez longue, ce qui explique le fait que l'on observe moins de récurrences de la crise migraineuse (recrudescence de la douleur dans les 24 heures après atténuation ou disparition de celle-ci suite à la prise d'un médicament) avec ces alcaloïdes qu'avec les triptans ou les AINS [48]. Cependant, cela peut entraîner un risque d'intoxication par cumul des doses.

Il faut savoir que les dérivés ergotés ont pratiquement disparu de la prescription, principalement en raison de leurs nombreux effets indésirables! [8] Ils provoquent en effet des nausées, vomissements et gastralgies liés à la stimulation des récepteurs dopaminergiques au niveau de la CTZ.

Mais les effets indésirables les plus graves des dérivés ergotés viennent de leur puissante action vasoconstrictrice. En cas de dépassement de posologie ou d'association à certains médicaments (macrolides, triptans...), on observe une intoxication aux dérivés de l'ergot appelée **ergotisme**: elle débute tout d'abord par des nausées et vomissements (en raison de la stimulation de la CTZ), puis des paresthésies et engourdissements. Elle évolue vers une ischémie douloureuse et finit par une nécrose et une gangrène. C'est pourquoi dès que le patient ressent des fourmillements, paresthésies, engourdissements, il doit immédiatement arrêter le traitement et consulter. En cas d'ergotisme confirmé, une hospitalisation sera nécessaire avec prise de vasodilatateurs (alpha-bloquants).

Leur utilisation est donc contre-indiquée en cas de syndrome de Raynaud, de pathologies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale ou hépatique sévères et chez la femme enceinte ou allaitante [52]. Les interactions médicamenteuses avec ces dérivés ergotés sont également nombreuses comme nous le verrons plus loin.

Si les dérivés ergotés ont vu leur prescription se restreindre progressivement, c'est non seulement en raison de leur rapport bénéfice/risque assez défavorable, mais aussi depuis l'arrivée au début des années 90 d'une nouvelle classe thérapeutique : les triptans.

### ● Les triptans :

Les triptans sont actuellement considérés comme le traitement de référence de la migraine, avec pour chef de file le sumatriptan. Ce sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT1 B et D. Les récepteurs 5HT1B sont localisés au niveau des artérioles méningées et des terminaisons périvasculaires des fibres C trigéminales, tandis que les récepteurs 5HT1D sont situés au niveau neuronal [18].

Les triptans provoquent une vasoconstriction de la carotide et des vaisseaux sanguins irriguant les méninges et inhibent la libération de facteurs vasodilatateurs qui contribuent au déclenchement de la céphalée [8]. Ils agissent ainsi sur presque tous les symptômes de la migraine (céphalée, nausées, vomissements, photophobie, phonophobie), à l'exception de la phase d'aura.

En France, sept triptans sont commercialisés, avec une AMM dans le traitement de la phase céphalalgique de la crise migraineuse avec ou sans aura: sumatriptan, almotriptan, frovatriptan, rizatriptan, naratriptan, eletriptan et zolmitriptan. Les posologies de chaque triptan sont présentées dans le tableau VII.

La prise orale d'un triptan pour soulager une crise migraineuse doit se faire en respectant certaines règles :

- le comprimé doit être avalé de préférence à jeun, ou au moins à 1 heure de décalage par rapport à la prise d'aliments,
- le triptan doit être administré dès l'apparition de la céphalée migraineuse. Il ne doit pas cependant être pris pendant la phase d'aura car il pourrait accentuer la vasoconstriction observée pendant cette phase, même si aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté jusqu'à présent à ce sujet,
- en cas de récurrence de la crise, il est possible de prendre un second comprimé au moins deux heures après le premier, à condition que celui-ci ait été efficace. En cas d'inefficacité totale de la première prise, il est inutile de la réitérer,
- éviter de conduire après la prise d'un triptan car il provoque une somnolence,
- il ne faut pas prendre plus de 2 triptans au cours de la même crise, ni plus de 3 triptans par semaine,
- si le patient a déjà pris un antalgique classique mais que la douleur n'a pas cessé, il faudra attendre 2 heures avant de prendre un triptan. [8]

Certains triptans ont une demi-vie courte mais agissent rapidement, c'est le cas du rizatriptan ; pour d'autres, l'effet se fait attendre plus longtemps, mais perdure davantage, comme le frovatriptan. Il semble logique de privilégier les triptans à action rapide chez les patients dont la crise s'installe rapidement et ceux dont l'effet est plus durable chez les migraineux dont le pic de céphalée est précédé de plusieurs heures de céphalée légère [12].

De manière générale, les triptans s'avèrent efficaces chez 60% des patients n'ayant pas été soulagés par les AINS [27]. On ne peut pas pour autant affirmer que les triptans ont une efficacité supérieure aux AINS, car il n'existe que très peu d'études comparant

directement les 2 classes de médicaments [48]. Avant de conclure qu'un triptan est inefficace, il faut **le tester sur au moins 3 crises successives** et dans les conditions optimales, sauf en cas d'intolérance : un même patient peut en effet être insensible au triptan lors de la 1ère crise et y être répondeur lors d'une prochaine crise. En cas d'inefficacité d'un triptan, il faut en essayer un autre, car il n'y a pas d'efficacité croisée dans cette classe : un patient non répondeur à un triptan peut répondre à un autre [49].

**Tableau VII : Présentation et posologies des triptans commercialisés en France [52].**

| DCI          | Spécialité            | Présentation  | Par prise  | Maximum/24h                      |
|--------------|-----------------------|---|--|----------------------------------|
| Zolmitriptan | Zomig®<br>Zomigoro®   | Comprimés à 2,5 mg<br>(oro-dispersibles pour Zomigoro®)   | 2,5 mg   | 5 mg                             |
| Naratriptan  | Naramig®              | Comprimés à 2,5 mg  | 2,5 mg   | 5 mg                             |
| Sumatriptan  | Imigrane®             | Comprimés à 50 mg<br><br>Solution pour pulvérisation nasale:ampoules à 10mg/0,1ml ou 20mg/0,1ml<br><br>Seringues à 6mg /0,5ml | 50 à 100 mg<br><br>10 à 20 mg dans une narine<br><br>1 injection sous-cutanée de 6mg | 200 mg<br><br>40 mg<br><br>12 mg |
| Almotriptan  | Almogran®             | Comprimés à 12,5 mg   | 12,5 mg  | 25 mg                            |
| Eletriptan   | Relpax®               | Comprimés à 20 ou 40 mg   | 20 à 40 mg   | 80 mg                            |
| Frovatriptan | Tigreat®              | Comprimés à 2,5mg   | 2,5 à 5 mg   | 5 mg                             |
| Rizatriptan  | Maxalt®<br>Maxaltlyo® | Comprimés à 5 ou 10 mg (oro-dispersibles pour Maxaltlyo®)   | 5 à 10 mg  | 20 mg                            |

Il existe des différences d'efficacité et de tolérance entre les différents triptans, qui restent néanmoins minimales [49]. Les triptans administrés en spray nasal agissent plus rapidement que ceux par voie orale, mais ne sont pas plus efficaces pour autant [27]. Ces formes nasales sont particulièrement adaptées aux patients qui présentent des nausées et vomissements lors de leur crise.

Le sumatriptan existe également sous forme de seringues dosées à 6mg/0,5ml commercialisées sous le nom Imiject® : il s'agit d'un médicament d'exception destiné au traitement de la crise d'algie vasculaire de la face. Les formes injectables sont des médicaments de deuxième intention, à réserver pour les crises migraineuses sévères après échec des autres traitements de la crise [8].

Les formes oro-dispersibles comme le Maxaltlyo® ou le Zomigoro® s'avèrent pratiques lorsqu'une boisson n'est pas disponible, ou chez les patients qui présentent des nausées et vomissements lors de leur crise. [10]

Une nouvelle forme galénique vient d'être mise sur le marché aux États-Unis : il s'agit d'un patch ionophorétique de sumatriptan, commercialisé sous le nom de **Zecuity®**. (anciennement dénommé Zelrix). Ce patch fonctionne avec des piles et contient un microprocesseur qui évalue la résistance de la peau : appliqué sur le haut du bras ou de la cuisse, il est activé en pressant un bouton et délivre le sumatriptan par voie transdermique à la dose de 6,5mg, pendant 4 heures. Des études de phase III ont montré que le patch soulage la douleur migraineuse, les nausées, la photophobie et la phonophobie pendant 2 heures d'activation du patch. L'un des principaux avantages de cette forme est de pouvoir contourner la voie digestive, ce qui s'avère très intéressant chez les patients présentant des nausées et vomissements au cours de leur crise [54].

Le choix d'un triptan se base sur plusieurs critères :

- sa rapidité d'action,
- son efficacité sur la céphalée et les symptômes accompagnateurs (nausées, vomissements, photophobie, phonophobie...),
- ses effets indésirables ,
- le faible taux de récurrence dans les 24 heures [30].

C'est finalement le patient qui indiquera lui-même à son médecin le triptan qui lui convient si d'autres ont échoué, en fonction de son efficacité et de la tolérance du patient à ce médicament.

Les triptans présentent évidemment des effets indésirables, mais ils sont relativement peu marqués et peu fréquents lorsque les règles de prise sont respectées. Ils provoquent des nausées, des vomissements, des paresthésies, une somnolence et une sensation de chaleur. Les formes nasales peuvent entraîner une légère irritation, une sensation de brûlure ou un épistaxis [53]. Des picotements, démangeaisons et douleur au

point d'application ont également été rapportées avec la nouvelle forme transdermique [54].

Mais les triptans sont surtout connus pour provoquer ce que l'on appelle le « **syndrome d'oppression thoracique des triptans** » : il s'agit d'une sensation de fourmillements, lourdeur, pression et de chaleur diffuse, principalement localisée au niveau du thorax et de la gorge. C'est un effet heureusement transitoire et bénin, touchant moins de 10% des migraineux traités par triptans, mais qui peut provoquer une certaine anxiété chez le patient et constituer un motif d'arrêt du médicament...

De manière générale, les triptans sont plutôt bien tolérés, mais il existe de nombreuses interactions avec d'autres médicaments que nous verrons en détail plus loin. Les contre-indications sont également nombreuses: antécédents d'infarctus du myocarde ou cérébral, angor d'effort ou de repos, hypertension artérielle non contrôlée, syndromes de Raynaud et de Wolff-Parkinson-White, insuffisance hépatique ou rénale sévère et antécédents de colique ischémique due aux triptans.

### **3) Stratégie thérapeutique.**

Pour savoir si le traitement pris par le migraineux est efficace et s'il le supporte bien, il est recommandé d'évaluer ce traitement après au moins 3 crises, en posant au patient les 4 questions suivantes [49] :

- 1) Êtes-vous soulagé de manière significative 2 heures après la prise du traitement ?
- 2) Utilisez-vous une seule prise de ce traitement dans la journée ?
- 3) Ce traitement est-il efficace sur au moins 2 crises sur 3 ?
- 4) Le traitement est-il bien supporté ?

Si le patient répond OUI aux 4 questions, il est recommandé de ne pas changer son traitement.

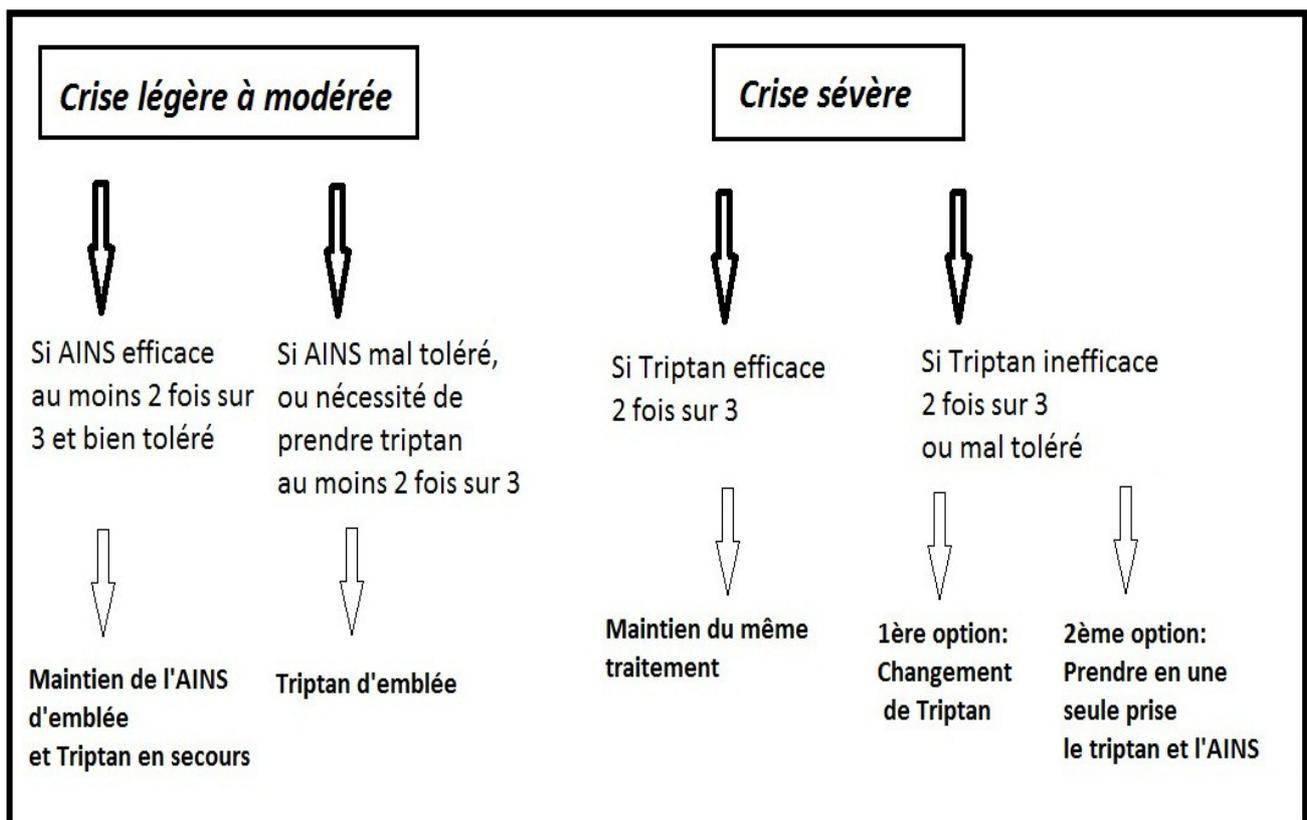
Si le patient répond NON à une seule des 4 questions, il faudra réévaluer le traitement: il ne s'agira pas forcément de changer de médicament, mais peut être uniquement de dosage, de fréquence de prise, de voie d'administration ou d'y associer un autre médicament. L'idéal sera de prescrire sur la même ordonnance **un AINS et un triptan** (sauf contre-indications) et de bien préciser au patient ce qu'il devra faire en fonction de l'intensité de la crise:

- si elle est **légère à modérée**, il faudra prendre d'emblée l'AINS. Si le patient n'est pas toujours soulagé au bout d'une heure, il pourra alors prendre le triptan.
  - en cas de **crise sévère** (ou si les AINS sont inefficaces ou mal tolérés), il faudra lui recommander de prendre d'emblée un triptan, associé ou non à un antiémétique.
- [49]

Les résultats de l'étude FRAMIG 3 montrent que parmi 1034 migraineux ayant traité leur dernière crise de migraine avec un traitement non spécifique, 48% ont répondu OUI à toutes les questions et 50% ont répondu NON à une question : le plus souvent, il s'agissait soit de la question concernant la prise unique (31%), soit du soulagement après 2h (30%) [24].

Au bout de trois crises, on pourra évaluer l'efficacité du traitement et la tolérance du patient vis-à-vis de ce traitement. La figure VIII présente la conduite à adopter selon les résultats obtenus et l'intensité de la crise.

**Figure VIII : Comment évaluer le traitement après 3 crises ? [49]**



Le choix du traitement doit se faire par stratification: s'il s'agit de la première consultation, on conseillera en 1ère intention le paracétamol et les AINS, sauf en cas de contre-indications ou si ceux-ci ont déjà été testés sans succès. On pourra éventuellement y ajouter des antiémétiques en cas de besoin. En cas de crise sévère ou d'échec des antalgiques simples, on recommandera alors les triptans. Les dérivés de l'ergot ne sont pas recommandés en première intention en raison de leur nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses et doivent être réservés aux patients souffrant de crises migraineuses prolongées ou recrudescentes [48]. De manière générale, on privilégiera toujours les monothérapies en première intention et on ne passera aux bithérapies qu'après échec du médicament seul, pour éviter le cumul d'effets indésirables.

Pour tous les traitements de la crise, il est recommandé de les prendre le plus précocement possible lors de la phase algique. Il a été démontré que la prise d'un triptan au stade de céphalée légère s'avère plus efficace qu'au stade de céphalée modérée ou sévère : il agirait en effet plus rapidement et limiterait davantage la récurrence de la crise. Attention cependant aux cas de traitement d'une migraine avec aura par triptans ou dérivés ergotés : il est recommandé de ne pas les prendre pendant la phase d'aura et d'attendre la céphalée, afin d'éviter d'aggraver la vasoconstriction observée durant l'aura. [4]

Il est fortement conseillé aux patients migraineux de comptabiliser le nombre de prises de traitements de la crise par mois, afin de repérer un abus médicamenteux qui pourrait conduire à l'apparition de CCQAM (Céphalées Chroniques Quotidiennes par Abus Médicamenteux) [4]

## ***B) Les traitements de fond.***

Le traitement de fond de la migraine vise à réduire la fréquence des crises et à en diminuer l'intensité et la durée [42]. Contrairement au traitement de la crise, il s'agit d'un traitement qui doit être pris quotidiennement, indépendamment de l'apparition ou non d'une crise. L'HAS recommande de ne faire recourir au traitement médicamenteux qu'après échec des mesures non pharmacologiques [4].

L'instauration d'un traitement prophylactique doit se faire :

- en tenant compte de la fréquence, de l'intensité des crises, mais également du handicap social, familial et professionnel engendré par les crises,
- dès que le patient consomme depuis plus de 3 mois, le ou les traitements de crise plus de 2 jours par semaine et cela, même en cas d'efficacité, afin d'éviter l'abus médicamenteux. [49]

En pratique, le traitement prophylactique peut être envisagé dès que la fréquence des crises est supérieure à 6 par mois, si la qualité de vie, l'activité professionnelle ou la scolarité du patient sont altérées ou lorsque le traitement de crise n'est pas suffisamment efficace. Des crises très sévères ou des auras fréquentes, longues et inconfortables peuvent également justifier l'instauration d'un traitement de fond [48].

Il existe plusieurs médicaments utilisables comme traitement de fond de la migraine. Certains sont réservés à la prophylaxie migraineuse, d'autres sont utilisés dans de nombreuses pathologies. Aucun d'entre eux n'a démontré de supériorité par rapport aux autres. Le choix du traitement repose donc sur les effets indésirables et contre-indications, les interactions et les éventuelles comorbidités du patient [4].

## 1) Traitements spécifiques.

Les traitements de fond spécifiques de la migraine possèdent tous l'AMM dans cette indication mais ne sont pas pour autant les plus utilisés ou les plus recommandés en première intention. Ils ont tous en commun une action anti-sérotoninergique plus ou moins prononcée, justifiant leur utilisation comme antimigraineux.

### • Les dérivés de l'ergot :

**Le méthysergide** est un dérivé hémisynthétique de l'acide lysergique: il s'agit du plus puissant antagoniste sérotoninergique au niveau des récepteurs 5HT<sub>2</sub>. Commercialisé sous le nom Desernil® (comprimés dosés à 1,65mg), il est réservé au traitement de fond des migraines et des algies vasculaires de la face sévères ou résistantes aux autres traitements. La posologie doit être augmentée de manière progressive : on débute avec ½ cp/jour au repas du soir, puis on augmente par paliers de ½ cp tous les 4 à 5 jours jusqu'à atteindre la dose minimale efficace, soit 1 à 3 cp par jour en 2 à 3 prises aux repas. [52] Il est à noter que ce médicament n'est plus remboursé depuis le 15 octobre 2012, en raison d'un SMR (Service Médical Rendu) jugé insuffisant pour justifier une prise en charge.

Le méthysergide possède globalement les mêmes effets indésirables que les autres dérivés ergotés (nausées, vertiges, asthénie, insomnie cédant à la réduction posologique, vasoconstriction artérielle) mais son effet le plus redouté est le risque de **fibrose péritonéale** qui touche environ 1 patient sur 5000. Elle se manifeste par une oligurie, une dysurie, des douleurs lombaires ou abdominales, qui régressent heureusement à l'arrêt du traitement ou après instauration d'un traitement par corticoïdes. Ce risque de fibrose péritonéale justifie le faible taux de prescription du méthysergide. Durant le traitement, une surveillance s'impose: VS et créatininémie tous les 2 à 3 mois, diurèse et réalisation d'un uroscanner en cas de suspicion de fibrose rétropéritonéale. Le traitement doit obligatoirement être interrompu au bout de 6 mois et il est recommandé de faire une pause thérapeutique d'au moins 1 mois entre 2 cures de 6 mois [52].

La dihydroergotamine était jusqu'à présent utilisée par voie orale dans le traitement de fond de la migraine. En janvier 2012, à la demande de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), une évaluation des médicaments *per os* à base de dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, dihydroergocristine, nicergoline, dihydroergocryptine-caféine) a été initiée, suite à la survenue de cas graves d'ergotisme et de fibrose avec certains dérivés. Le CMHP (Comité des médicaments à usage humain) a analysé toutes les données concernant les bénéfices et risques de ces médicaments. Il en ressort que non seulement les preuves d'un bénéfice cliniquement significatif dans certaines indications (dont le traitement de fond de la migraine) étaient très limitées, mais qu'en plus on ne peut pas exclure la possibilité d'association entre la prise de ces médicaments et la survenue de fibrose ou d'ergotisme. En conclusion, l'ANSM a publié en septembre 2013 un rapport de **suspension d'AMM** pour les médicaments contenant les dérivés de l'ergot cités

plus haut. Dans le cas du traitement de fond de la migraine, ce sont donc les spécialités Ikaran®, Seglor®, et Tamik®, ainsi que la dihydroergotamine Amdipharm®, qui sont retirées du marché depuis novembre 2013, en raison du rapport bénéfice/risque jugé défavorable. [65,81]

- **Les antisérotoninergiques :** Outre les dérivés de l'ergot, il existe d'autres antagonistes sérotoninergiques utilisés comme traitement prophylactique de la migraine : il s'agit du pizotifène et de l'oxétorone.

**Le pizotifène= Sanmigran®** (comprimés à 0,5mg) est un médicament initialement développé comme antidépresseur. Il possède des propriétés antisérotoninergiques au niveau des vaisseaux cérébraux ainsi que des effets anticholinergiques et antihistaminiques H1. La posologie initiale est d'un comprimé par jour pendant une semaine (à prendre le soir en raison de l'effet sédatif) puis sera augmentée jusqu'à 1 cp 3 fois par jour. Les effets indésirables sont assez mineurs: nausées, constipation, asthénie, somnolence (contre-indiquant la prise d'alcool qui majore cet effet). Des effets liés à l'action anticholinergique peuvent également être présents: rétention urinaire, poussée glaucomateuse. L'effet le plus gênant du pizotifène est la prise de poids, qui est fréquente et conduit souvent le patient à arrêter le traitement. Le pizotifène est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé et d'hypertrophie bénigne de la prostate. [52]

**L'oxétorone= Nocertone®** (comprimés à 60mg) est également un antimigraineux possédant des effets antisérotoninergiques mais aussi antihistaminiques H1, alpha-adrénolytiques et légèrement neuroleptiques.

Il est utilisé à la posologie de 60 à 180mg (soit 1 à 3cp) en une prise le soir en raison de l'effet sédatif. C'est un traitement de première intention qui possède peu d'effets indésirables: somnolence, prise de poids modérée et diarrhée parfois sévère pouvant nécessiter l'arrêt du traitement. Les contre-indications sont également minimales (hyperprolactinémie et galactosémie congénitale), ce qui en fait un médicament de choix d'autant plus qu'il a fait preuve de son efficacité [4,52].

- **La Flunarizine= Sibelium®** (comprimés à 10mg) est un antagoniste calcique à action ciblée sur les carotides internes, ayant également des propriétés antisérotoninergiques et antihistaminiques H1. Il s'agit d'un traitement de deuxième intention, prescrit lorsque les autres traitements n'ont pas été efficaces. Il est utilisé à la posologie de 5 à 10mg chez l'adulte et de 5mg chez la personne âgée de plus de 65 ans, en débutant par une faible dose durant 1 à 2 semaines. La prise vespérale est préférable pour limiter les effets sédatifs. Le traitement doit être interrompu en cas d'inefficacité après 2 mois et ne doit pas dépasser 6 mois chez l'adulte. Il semblerait que la flunarizine réduise à la fois la fréquence des céphalées et des auras migraineuses [48].

Les effets indésirables sont assez fréquents : prise de poids, somnolence, asthénie, vomissements, insomnie. Rarement, on observe une dépression ou un syndrome

extrapyramidal (effet proche de celui des neuroleptiques). La flunarizine est contre-indiquée en cas d'antécédents de syndromes dépressifs, de syndromes extrapyramidaux, de maladie de Parkinson et chez la femme enceinte.

Il est à noter que l'indoramine= Vidora®, autrefois indiquée dans le traitement de fond de la migraine, a été retirée du marché depuis le 3 juin 2013. Le rapport bénéfice/risque a été réévalué par l'ANSM : les études menées n'ont pas permis de conclure à l'efficacité de l'indoramine, qui est d'ailleurs classée au niveau B (efficacité douteuse) par les recommandations françaises. Quant aux données de sécurité, leur analyse montre que l'indoramine est à l'origine d'effets indésirables cardiovasculaires dose-dépendants potentiellement graves voire mortels, survenant à dose toxique comme à dose thérapeutique. Les effets thérapeutiques ne contrebalançant plus les effets indésirables, ce médicament ne sera donc plus commercialisé. [80]

## **2) Traitements non spécifiques.**

De nombreux traitements pris pour soigner d'autres pathologies se sont révélés efficaces dans la prophylaxie migraineuse. Le mécanisme d'action par lequel ils diminuent la fréquence ou l'intensité des crises migraineuses est cependant assez mal connu.

- **Les Bêta-bloquants :**

La découverte des bêta-bloquants comme antimigraineux s'est faite de façon fortuite: des patients traités par bêta-bloquants pour une hypertension artérielle ont en effet remarqué que leurs crises migraineuses étaient moins fréquentes [20]. Le mécanisme par lequel les bêta-bloquants agissent sur la migraine est encore discuté, mais il semblerait que leur efficacité soit due à une diminution de la pression artérielle systémique, une diminution des neurotransmissions sérotoninergiques (via les récepteurs  $\beta$  présynaptiques) et leur propriété stabilisatrice de membrane [12]. Ce sont surtout les bêta-bloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) qui sont efficaces, probablement parce qu'ils ne contrebalancent pas le blocage des récepteurs  $\beta_2$ . Par contre, la sélectivité pour les récepteurs  $\beta_1$  ou  $\beta_2$  ne semble pas avoir d'importance [2].

Parmi ces bêta-bloquants, seuls le propranolol et le métoprolol possèdent l'AMM dans le traitement de fond de la migraine. Le propranolol reste la référence et a fait preuve de son efficacité dans de nombreuses études: il diminue principalement la fréquence des crises et environ 60% des patients y sont répondeurs [44,48]. D'autres bêta-bloquants se sont également avérés efficaces dans cette indication comme l'aténolol, le nadolol et le timolol. Ces derniers ne possèdent pas d'AMM pour la prophylaxie migraineuse : pourtant, une étude comparant le propranolol au métoprolol, au nadolol, à l'aténolol et au timolol n'a montré aucune différence significative en ce qui concerne l'effet sur la fréquence des crises [44].

Le tableau VIII présente les différents bêta-bloquants utilisables et leurs posologies. Pour le métoprolol, c'est principalement la forme LP 200mg qui est utilisée dans cette indication. [53]

**Tableau VIII: Posologie des bêta-bloquants utilisés dans la prophylaxie migraineuse [4,52]**

| Dénomination  | Présentation                            | Posologie journalière |
|---|---|-----------------------|
| Propranolol = Avlocardyl®,<br>Adrexan®, Hemipralon® | Comprimés à 40mg<br>Gélules LP à 160mg  | 40-200 mg             |
| Métoprolol=<br>Lopressor®, Seloken®                 | Comprimés à 100mg<br>Comprimés LP 200mg | 100-200 mg            |
| Timolol= Timacor®                                   | Comprimés à 10mg                        | 10-20 mg              |
| Aténolol= Ténormine®,<br>Betatop®                   | Comprimés à 50 mg ou à<br>100mg         | 100 mg                |
| Nadolol= Corgard®                                   | Comprimés à 80 mg                       | 80-240 mg             |

La prise doit se faire en une seule fois le matin, pour éviter les hypotensions nocturnes et les insomnies dues aux bêta-bloquants (surtout lipophiles). L'instauration d'un traitement par bêta-bloquants doit se faire de façon lente et progressive, pour laisser au corps le temps de s'adapter et minimiser l'asthénie fréquente en début de traitement (liée à la bradycardie). Un bêta-bloquant ne doit jamais être arrêté brutalement, sous risque de troubles du rythme, d'IDM voire de mort subite!

Les bêta-bloquants présentent de nombreux effets indésirables et doivent être prescrits avec précaution, après avoir bien étudié les antécédents et comorbidités du patient. Les effets indésirables sont principalement dus au blocage des récepteurs  $\beta_2$  présents au niveau des vaisseaux et des bronches. Ils peuvent en effet entraîner une bradycardie et une asthénie (surtout en début de traitement), une vasoconstriction, des dyspnées par bronchoconstriction, une impuissance, des troubles digestifs ainsi que des insomnies et cauchemars pour les bêta-bloquants lipophiles. [52]

Les bêta-bloquants sont pour cela contre-indiqués chez les patients souffrant d'asthme, de BPCO, d'insuffisance cardiaque non contrôlée, de Bloc Auriculo-Ventriculaire, de syndrome de Raynaud ou de troubles circulatoires périphériques, d'Angor de Prinzmetal, de bradycardie (< 50 battements par minute) et d'hypotension artérielle sévère. [8,52]

Ils sont principalement indiqués dans le traitement de fond de la migraine sans aura. Leur utilisation dans la migraine avec aura nécessite une certaine prudence, quelques cas d'aggravation de la sévérité ou de la durée des auras ayant été décrits (probablement en lien avec la vasoconstriction entraînée par les bêta-bloquants). [12]

- **Les Anticonvulsivants :**

La prescription d'antiépileptiques comme traitement préventif de la migraine paraît logique lorsque l'on prend en compte le fait que ces deux pathologies ont une certaine association épidémiologique ainsi que des facteurs déclenchants et une origine génétique en commun.

Le **topiramate (Eptomax®)** est un antiépileptique de nouvelle génération qui agit en inhibant les canaux sodiques et calciques, en stimulant l'activité GABAergique et en bloquant les récepteurs au glutamate [8]. Il est actuellement le seul antiépileptique à posséder l'AMM dans le traitement prophylactique de la migraine. La dose journalière recommandée est de 100mg/ jour à répartir en 2 prises, mais une efficacité a été notée chez certains patients dès la dose de 50mg/jour [2]. Le traitement doit être débuté à la posologie de 25 mg/jour le soir pendant une semaine, puis augmenté par paliers de 25mg chaque semaine. En cas de mauvaise tolérance, il est possible d'augmenter plus lentement la posologie.

Malgré son efficacité, les nombreux effets indésirables du topiramate en font un traitement de deuxième intention de la migraine: **perte de poids**, vertiges, asthénie, ataxie, difficulté de concentration, confusion mentale et risque de lithiase rénale (par inhibition de l'anhydrase carbonique) [8]. Ces effets sont majorés en cas d'augmentation trop rapide de la posologie.

D'autres antiépileptiques sont actifs dans le traitement de fond de la migraine mais ne possèdent pas l'AMM en France. **Le Valproate de sodium (Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®)** a prouvé son efficacité dans plusieurs études: une réduction du nombre de crises de plus de 50% a été observée chez environ 42% des patients [44]. Aux États-Unis, il s'agit d'ailleurs d'un traitement de fond de première intention [53]. La dose utilisée dans la prévention migraineuse est souvent de 600mg/jour, ce qui est bien inférieur aux doses utilisées dans l'épilepsie. De ce fait, les effets indésirables (troubles cutanés, hépatiques, pancréatites aiguës, prise de poids, céphalées, nausées, somnolence) sont moins prononcés mais tout de même présents. **La Gabapentine (Neurontin®)** peut également être proposée, à la posologie de 1200 à 2400mg/jour. **La Lamotrigine (Lamictal®)** est aussi utilisable (jusqu'à 200mg/jour), avec la particularité de n'être active que sur les migraines avec aura [27]. Elle n'a cependant pas démontré d'efficacité sur la réduction de crises dans une étude menée sur 77 patients [48].

En raison de leur potentiel tératogène, la prescription d'antiépileptiques comme traitement de fond antimigraineux doit se faire avec la plus grande précaution, les patientes migraineuses étant pour la plupart des femmes en âge de procréer. Il faut également garder à l'esprit que la plupart de ces antiépileptiques sont à l'origine d'interactions médicamenteuses.

- **Les Antidépresseurs :**

L'**Amitriptyline (Laroxyl®)**, **Elavil®**) est un antidépresseur tricyclique qui possède l'AMM dans le traitement des algies rebelles. Il agit en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, ce qui expliquerait son potentiel antimigraineux [8]. Son action antalgique est retardée de 5 à 10 jours par rapport à la prise [53]. Il s'avère intéressant dans les céphalées mixtes associant migraine et céphalées de tension [27]. La posologie est de 10 à 50 mg/jour en 1 ou 2 prises, à prendre de préférence le soir en raison de son effet sédatif. Ses principaux effets indésirables sont de type atropiniques: sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, mydriase. L'amitriptyline est contre-indiquée en cas d'Hypertrophie Bénigne de la Prostate, de glaucome à angle fermé et d'antécédents d'infarctus du myocarde.

La **venlafaxine (Effexor®)** aurait également un intérêt comme traitement de fond de la migraine, mais des études complémentaires doivent être menées à ce sujet.

### **3) Autres traitements de fond hors AMM.**

Outre les médicaments vus précédemment, il existe de nombreux autres traitements prescrits hors AMM dans la prophylaxie migraineuse. Ils n'ont pour la plupart pas fait l'objet d'études scientifiques et ne sont retenus que par un consensus d'experts [27]

- **Le Magnésium :**

Le magnésium joue le rôle de cofacteur pour un grand nombre d'enzymes. Des taux de magnésium assez bas auraient été retrouvés chez les migraineux, ce qui a conduit à l'hypothèse qu'une supplémentation en magnésium pouvait avoir un effet bénéfique sur la migraine [12]. Deux études datant de 1996 (Pfaffenrath, Peikert) ont montré que l'administration quotidienne de 600mg de magnésium entraînait une amélioration chez 39% des patients contre 21% dans le groupe placebo [48]. Le magnésium serait surtout efficace contre les migraines cataméniales. A noter qu'il doit être pris pendant au moins 3 mois pour donner des résultats satisfaisants. C'est surtout le magnésium sous forme dicitrate qui est conseillé dans cette indication, les autres formes (sulfate de Mg, hydroxyde de Mg et oxyde de Mg) étant à éviter car elles entraînent bien souvent des diarrhées qui peuvent en diminuer l'efficacité. [55]

- **La Riboflavine (Vitamine B2) :**

La riboflavine ou vitamine B2 est nécessaire à la synthèse d'enzymes jouant un rôle dans la production d'énergie et l'utilisation des nutriments. Ces enzymes protègent également les cellules contre les substances oxydantes produites par les réactions chimiques du métabolisme. On la trouve principalement dans le jaune d'œuf, les abats, les produits laitiers, les légumes verts, la levure de bière et les céréales complètes. [56]

Une étude en double aveugle contrôlée avec placebo réalisée en 1994 sur 55 patients a mis en évidence une diminution de la durée et de la fréquence des crises de 4 à 2 par mois grâce à l'administration de 400 mg de riboflavine/jour [55]. Aucun effet indésirable particulier n'a été relevé. La dose recommandée dans le traitement de fond de la migraine est de 400mg/jour, soit environ 250 fois la dose journalière recommandée en temps normal [48]. Cependant, il faut éviter d'atteindre cette dose en cumulant les prises de compléments multivitaminés, car on risque un surdosage d'autres vitamines. [55]

- **Le Coenzyme Q10 :**

Le Coenzyme Q10 est un acteur essentiel de la chaîne mitochondriale. Il stabiliserait la fonction neuronale et diminuerait leur excitabilité, d'où son intérêt dans le traitement de la migraine. Une étude menée en double aveugle (Sandor, 2005) chez 42 patients montre qu'à la posologie de 100mg 3 fois par jour durant 3 mois, le coenzyme Q10 réduit la fréquence des crises de 4,2 à 3,2 par mois, ce qui reste assez modeste [57]. L'absence d'effets indésirables est cependant un atout non négligeable. Des études plus poussées sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de ce coenzyme Q10 dans la prophylaxie migraineuse.

- **Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) :**

De même que pour les bêta-bloquants, l'idée d'utiliser les IEC comme traitement de fond est née après avoir constaté que la fréquence des crises migraineuses diminuait chez des patients traités par IEC pour une hypertension artérielle [58]. Le lisinopril semble montrer une certaine efficacité: une étude réalisée en 2001 par Shrader *et al* sur 60 patients a mis en évidence une diminution de la fréquence des crises d'au moins 50% chez 14 personnes du groupe « lisinopril ». Les auteurs de cette étude ont conclu que le lisinopril exerçait un effet prophylactique cliniquement notable sur la migraine [58].

Plusieurs effets pharmacologiques pourraient expliquer cette efficacité : modification de l'activité sympathique, inhibition de l'activité des radicaux libres, blocage de la dégradation de la bradykinine, la substance P et l'enképhaline. Le lisinopril doit être utilisé à la posologie de 20mg/jour en 1 prise le matin [48]

Il est généralement bien toléré, mais comme tous les IEC, il peut entraîner une toux persistante, dose-dépendante, qui conduit souvent à l'arrêt du traitement. Toutefois, il présente l'avantage par rapport aux bêta-bloquants de pouvoir être utilisé chez les patients asthmatiques ou souffrant de claudication intermittente [58].

- **Les Sartans :**

Une méta-analyse (Law *et al*, 2005) évaluant l'impact des traitements anti-hypertenseurs sur les céphalées montre qu'une baisse de la pression artérielle est associée à une diminution significative des céphalées [12,59]. Étant donné que certains antihypertenseurs comme les bêta-bloquants et les IEC se sont avérés efficaces dans la prévention migraineuse, il paraissait logique de s'intéresser à l'effet que pourraient avoir les sartans dans cette indication.

Pour rappel, les sartans sont des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Cette dernière, en se liant aux récepteurs AT1, favorise la contraction des cellules musculaires lisses des parois vasculaires et entraîne ainsi une vasoconstriction. Les sartans ont donc une action anti-hypertensive par leur action antagoniste sur les récepteurs AT1.

Une petite étude portant sur 65 patients a évalué l'effet du **candésartan (Atacand®)**, **Kenzen®**) sur la migraine. À la posologie de 16 mg/ jour pendant 12 semaines, celui-ci a montré un effet non négligeable sur la fréquence des crises migraineuses : le nombre de jours avec migraine sur les 12 semaines était de 18,5 dans le groupe placebo contre 13,6 jours avec le candésartan.

Le candésartan peut donc être utilisé à la dose de 16 mg/jour pour prévenir les migraines, mais comme la plupart des autres traitements, des études plus approfondies sont nécessaires afin de déterminer s'il s'agit d'un antimigraineux efficace [48]

- **Le Vérapamil (Isoptine) :**

Le vérapamil est un inhibiteur calcique qui peut être utilisé dans le traitement préventif de la migraine. Le mécanisme par lequel il agit sur les migraines est encore inconnu : les chercheurs estiment qu'il entraîne une relaxation des artères cardiaques, facilitant ainsi le travail du cœur, mais le lien exact avec la migraine n'est pas spécifié. Il n'est cependant pas recommandé en cas de troubles cardiaques, d'hypotension, bloc auriculo-ventriculaire, ou de tachycardie. Les données sur l'utilisation du vérapamil comme antimigraineux sont encore trop faibles, et très peu d'études ont été menées sur cette indication. [60]

### Cas de la migraine cataméniale :

Comme nous l'avons vu précédemment, les crises de migraines survenant en périmenstruel sont souvent de durée et d'intensité supérieures aux crises classiques, et résistent davantage aux traitements.

Le traitement de la crise doit être pris le plus précocement possible pour être efficace. Les antalgiques mineurs comme le paracétamol s'avèrent souvent insuffisants contre ce type de migraine, donc on privilégiera la prise de triptans et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les triptans sont efficaces et bien tolérés, en particulier le sumatriptan et le rizatriptan, mais leur effet peut se faire attendre plus longtemps dans ces cas de migraine cataméniale: une étude menée sur le frovatriptan a montré une efficacité au bout d'environ 3,6 heures chez 87% des patientes traitées pour une migraine classique, contre 5,5 heures chez 82% des femmes souffrant de migraine cataméniale [28]. Les associations triptans/AINS donnent également des résultats favorables et présentent un intérêt dans les cas de dysménorrhée.

Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, **l'acide méfénamique (Ponstyl®)** représente un traitement de choix. La posologie dans les migraines cataméniales est de 500mg à prendre dès le début de la crise et à poursuivre toutes les 8 heures durant la période menstruelle. Il présente l'avantage d'être généralement bien toléré à condition d'être pris lors d'une collation, comme tous les AINS. De plus, il diminue le flux menstruel et les douleurs pelviennes, ce qui est fort appréciable dans les cas de dysménorrhée ou de ménorragies [28].

On pourra éventuellement ajouter des antiémétiques (Vogalène®, Primpéran®, Motilium®) en cas de nécessité. Cependant, nous avons vu que la réponse aux traitements de crise est généralement moins favorable dans la migraine cataméniale. Afin d'optimiser cette réponse et d'éviter la surconsommation ou l'augmentation posologique, il convient d'instaurer un traitement de fond efficace.

Deux types de traitement prophylactique peuvent être envisagés: les traitements non spécifiques qui sont en fait les médicaments de crises pris avec un schéma thérapeutique différent, et les traitements spécifiques agissant sur la composante hormonale de ce type de migraine [28].

La prise en charge par des traitements non spécifiques ne peut être efficace que si les crises sont rythmées et prévisibles. En effet, contrairement aux cas de migraines classiques, il ne s'agit ici pas de prendre quotidiennement un traitement: le schéma idéal consiste à débiter le traitement préventif quelques jours avant la date présumée de début des règles, et à le poursuivre tout au long de celles-ci. [28] La stratégie thérapeutique repose sur la possibilité d'anticiper la survenue des règles et par conséquent des crises cataméniales. Ce type de prise en charge est donc recommandé chez les femmes ayant des cycles réguliers ou des syndromes prémenstruels.

Le **naproxène (Apranax®)** pris à la posologie de 550 mg deux fois par jour de J-7 à J+7 (J étant le premier jour des règles) s'est montré efficace dans 2 études contrôlées [27]. Il doit être pris durant les repas pour éviter les gastralgies. Les triptans sont également utilisables comme traitement préventif, mais la plupart des auteurs déconseillent l'utilisation de ces derniers en prophylaxie, en raison d'un risque d'abus, et d'une possibilité d'effet rebond à l'arrêt. [27,28]

Si les patientes ne sont pas suffisamment soulagées par ces traitements, on optera pour un traitement plus spécifique, visant à minimiser la chute brutale des estrogènes. La supplémentation en estrogènes paraît la solution la plus logique ici, en particulier par voie transcutanée qui garantit un taux hormonal plus stable. Deux formes galéniques peuvent être proposées :

- l'application d'un patch d'estradiol à la posologie de 100 µg/jour placé le 20ème jour du cycle et répété deux fois tous les 3 jours,
- l'application journalière d'un gel d'estradiol (Oestrogel®, Oestrodose®, Estreva®), débuté 5 jours avant le début des règles et poursuivi 2 jours après.

Il existe des cas où la migraine apparaît pendant la fenêtre d'interruption des contraceptions estroprogestatives combinées, qu'elles soient utilisées par voie orale, transcutanée ou vaginale. Rappelons que ce type de migraine est lié à la chute brutale du taux d'estrogènes durant la période d'interruption. En cas de survenue d'une migraine avec aura, il faut impérativement arrêter la contraception estroprogestative, car ce sont tous deux des facteurs de risque cardiovasculaire. Dans les autres cas, il est possible d'administrer la pilule combinée en continu, c'est-à-dire sans faire de pause entre les plaquettes (ou sans prendre les comprimés placebo). Une aménorrhée est obtenue dans 80 à 100% des cas, ce qui permet donc d'éviter la migraine cataméniale. [28]

Une alternative consiste à changer de pilule et à opter pour une pilule plus faiblement dosée en estrogènes et dont la fenêtre d'interruption est plus courte, comme Melodia®. Si la diminution de dose d'estrogènes est toujours insuffisante, il faudra passer à une contraception uniquement progestative (pilule, implant sous-cutané, dispositif intra-utérin) qui aura également pour effet de provoquer une aménorrhée. Cependant, il faut noter que les contraceptions progestatives pures peuvent elles-même être à l'origine de céphalées... [28]

#### **4) Stratégie thérapeutique.**

Compte tenu des rapports bénéfice/risque, la Haute Autorité de Santé recommande de prescrire :

- **en première intention** : le propranolol, le métoprolol, l'oxétorone, l'amitriptyline ou le topiramate,
- **en deuxième intention** : le pizotifène, la flunarizine ou le valproate de sodium
- **en dernière intention** : la gabapentine ou le méthysergide. [5]

Considérant non seulement le niveau de preuves d'efficacité mais également la balance bénéfice/risque et l'existence d'une AMM comme traitement prophylactique de la migraine, les médicaments à privilégier sont le propranolol et le métoprolol, sauf en cas de contre-indications à l'utilisation des bêta-bloquants [49].

Si les bêta-bloquants ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas suffisamment efficaces, on choisira une autre molécule en fonction du terrain, des comorbidités et de la sévérité des crises migraineuses. Ainsi :

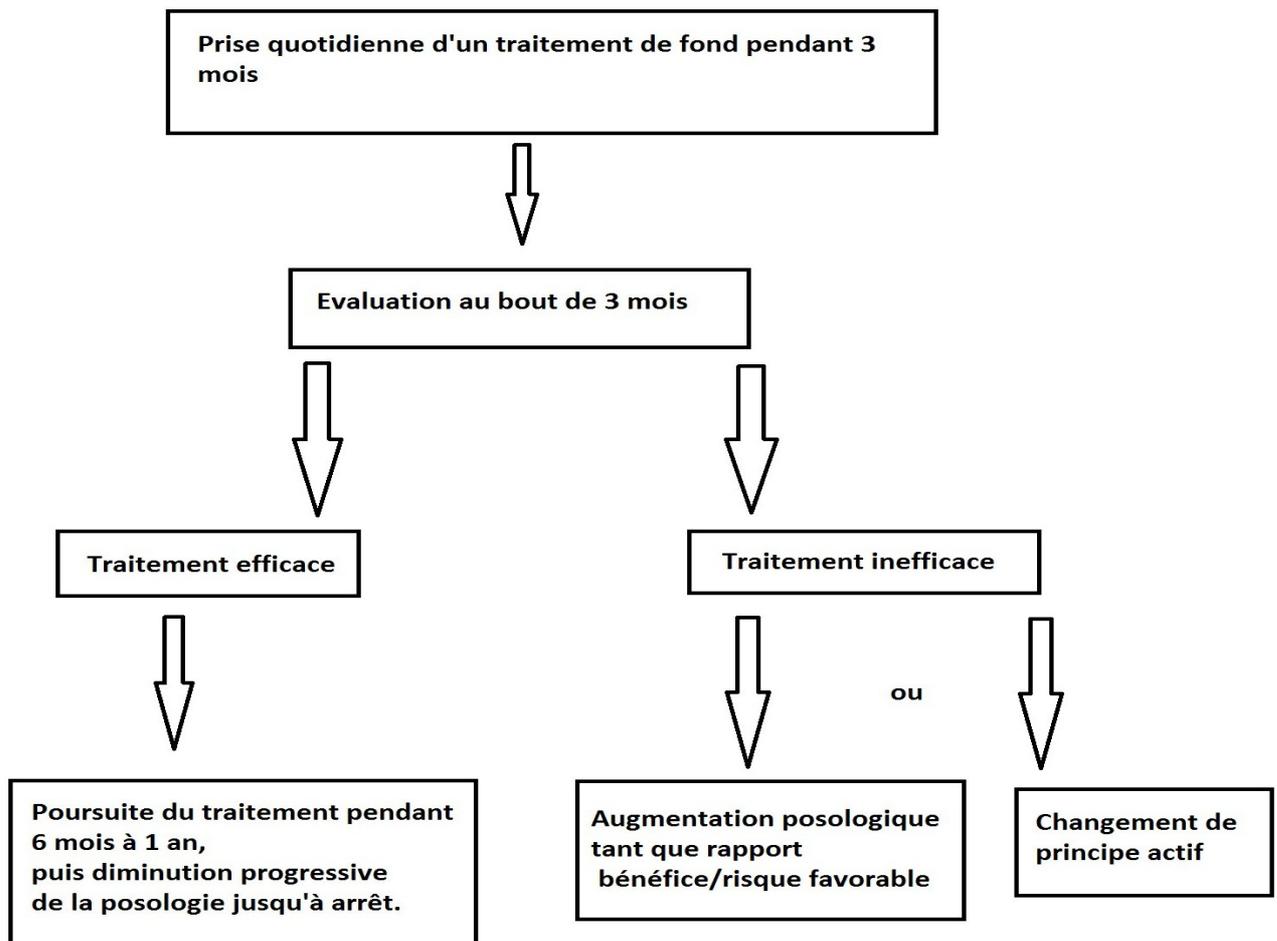
- on évitera le pizotifène, l'amitriptyline, la flunarizine et le valproate de sodium chez les patients qui ont tendance à prendre du poids et on préconisera plutôt le topiramate qui entraîne une perte de poids,
- on privilégiera l'amitriptyline chez les patients à tendance dépressive ou présentant des troubles du sommeil ,
- l'oxétorone sera déconseillée chez les patients à tendance diarrhéique, et on évitera le vérapamil et l'amitriptyline en cas de constipation,
- les bêta-bloquants seront à éviter chez les sportifs, les asthmatiques, en cas de syndrome de Raynaud ou dans les formes avec aura exclusive,
- en cas d'hypertension artérielle ou de stress, on recommandera les bêta-bloquants,
- dans les cas de migraines associées à des céphalées de tension, on préconisera l'amitriptyline,
- si les crises de migraine surviennent dès le matin ou sont associées à des troubles du sommeil, l'amitriptyline et l'oxétorone seront à préférer pour leur effet sédatif,
- les antiépileptiques sont recommandés dans les cas de migraines avec aura. [5]

Il est fortement conseillé de débiter en monothérapie, à faible dose, et d'augmenter progressivement la posologie en tenant compte des effets indésirables, jusqu'à atteindre la posologie optimale [49]. Les bithérapies n'apportent pas forcément de bénéfice par rapport aux monothérapies et exposent même à un risque de cumul d'effets secondaires.

On estime qu'un traitement de fond est efficace lorsqu'il réduit la fréquence des crises d'au moins 50%. D'autres critères sont également à prendre en compte : la diminution de consommation des traitements de crise, la durée des crises et leur intensité. L'évaluation se fait au bout de 3 mois de prise quotidienne :

- en cas de succès, on poursuivra le traitement pendant 6 à 12 mois, puis on diminuera très lentement la posologie avant de l'arrêter. Si la fréquence des crises augmente de nouveau, il est recommandé de ré-administrer au patient le traitement à des doses efficaces.
- en cas d'échec, on pourra soit augmenter la posologie (en absence d'effets indésirables), soit changer de principe actif. [49]

**Figure IX : Évaluation du traitement de fond. [49]**



La tenue d'un **agenda des crises migraineuses** est fortement recommandée, car elle permet de mieux apprécier l'efficacité du traitement de fond. Le patient doit y reporter diverses informations comme les jours de survenue des migraines, les facteurs qui semblent avoir déclenché la crise, la durée et l'intensité de la douleur, le traitement utilisé, son efficacité et éventuellement ses effets indésirables. [8] Il s'agit d'un outil précieux à la fois pour le patient et le médecin : il facilite la tâche du praticien quant à l'évaluation de l'efficacité et la tolérance du traitement prescrit, et permet au patient de connaître les facteurs à éviter ainsi que l'évolution de sa maladie avec le traitement de fond.

## ***C) Traitement de la migraine chez l'enfant.***

La plupart du temps, les parents emmènent leur enfant migraineux en consultation chez le médecin pour vérifier que les céphalées à répétition ne cachent pas une cause sous-jacente plus grave. Une fois le diagnostic posé et les éventuels facteurs déclenchants analysés, le médecin devra s'entretenir avec l'enfant et les parents au sujet de cette maladie. Le but principal de l'entretien sera d'abord de les rassurer en leur faisant comprendre qu'il s'agit d'une affection bénigne mais qui peut tout de même être invalidante pour l'enfant. Il faudra également expliquer aux parents qu'il s'agit d'une maladie d'origine génétique, qui n'a pas d'origines psychologiques (mais que certains troubles psychologiques comme la dépression ou l'anxiété peuvent favoriser) et qu'il ne s'agit pas d'une simulation de la part de l'enfant. La douleur éprouvée par ce dernier lors des crises ne doit jamais être sous-estimée [48].

On pourra ensuite passer à la prescription de médicaments. Les traitements de la migraine chez l'enfant sont globalement les mêmes que chez l'adulte, avec toutefois des posologies inférieures et quelques restrictions d'utilisation.

Pour traiter les crises de migraine, l'HAS recommande en première intention **l'ibuprofène** (chez l'enfant de plus de 6 mois) à la posologie de 10mg/kg, à prendre le plus tôt possible dès l'apparition de la crise. Il faut noter que les prodromes sont plus difficiles à reconnaître pour un enfant. En cas d'entrave à la voie orale (nausées, vomissements), on pourra remplacer l'ibuprofène par un AINS en suppositoire : **le diclofénac** (Voltarène®) dosé à 25mg chez l'enfant dont le poids dépasse 17 kg, ou **l'acide niflumique** (Nifluril®) dosé à 400mg, utilisable dès l'âge de 6 mois. [4]

En cas d'échec de l'ibuprofène, on choisira parmi les traitements de seconde intention suivants:

- **le paracétamol** : chez l'enfant, la posologie est de 15mg/kg/prise, en espaçant bien les prises de 6 heures, sans dépasser 60mg/kg/jour. Il peut être pris en monothérapie ou en association avec un antiémétique [53].
- **le diclofénac** (Voltarène®, Xenid®) : 2 à 3mg/kg/jour en 2 à 3 prises aux repas.
- **le naproxène** (Apranax®) chez l'enfant pesant plus de 25 kg : 10 mg/kg/jour en 3 prises aux repas [53].
- **l'aspirine** (Aspégic®) : 25 à 50mg/kg/jour, en 4 à 6 prises.
- **Le tartrate d'ergotamine** est utilisable chez l'enfant de plus de 10 ans, mais uniquement en cas d'échec des autres traitements de la crise [4].
- **Le sumatriptan en spray nasal = Imigrane®** peut être également prescrit en seconde intention chez l'enfant de plus de 12 ans. Il s'administre en une pulvérisation nasale dans une seule narine, en bouchant l'autre. La posologie est de

10 à 20 mg par prise. De même que chez l'adulte, si la première prise ne fait pas effet, il n'est pas recommandé d'en administrer une seconde au cours de cette même crise. Si par contre, elle s'est avérée partiellement efficace, il est possible d'en reprendre une deuxième dose, en respectant bien un intervalle minimal de 2 heures entre les prises. La dose maximale par jour est de 40mg [8].

Pour les triptans et les dérivés de l'ergot, il faudra attendre l'apparition de la céphalée avant de traiter une crise avec aura pour éviter d'aggraver la vasoconstriction [4]. Les médicaments à base d'opiacés (codéine, tramadol) et de caféine doivent être évités en raison d'une fréquente inefficacité ainsi que du risque d'abus médicamenteux.

L'enfant doit pouvoir prendre son traitement de crise le plus rapidement possible, quel que soit l'endroit où il se trouve. Il faut pour cela réaliser un certificat médical qui lui permette de prendre le traitement même à l'école [41].

Si les traitements de la crise ne sont pas suffisants, on peut proposer un traitement de fond. La Haute Autorité de Santé recommande en première intention les mesures non pharmacologiques, à savoir la relaxation, le rétrocontrôle (*biofeedback*) et les thérapies cognitivo-comportementales de gestion du stress. En cas d'échec de ces traitements ou de crises particulièrement sévères ou fréquentes, on aura recours aux traitements médicamenteux [4]. Le tableau suivant présente les différentes molécules utilisables :

**Tableau IX : Médicaments utilisés dans le traitement prophylactique de la migraine chez l'enfant [4,52]**

| Médicament                          | Posologie                          | Conditions d'utilisations                                   |
|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| Flunarizine = Sibélium®             | 5 mg/jour                          | Enfant de plus de 10 ans<br>Maximum 3 mois<br>d'utilisation |
| Pizotifène= Sanmigran®              | 0,5mg/jour en une prise le<br>soir | Enfant de plus de 12 ans                                    |
| Propranolol= Avlocardyl®            | 2 à 4mg/kg/jour                    |   |
| Métoprolol= Lopressor®,<br>Seloken® | 25 à 50 mg/jour                    |   |
| Oxétorone= Nocertone®               | 15 à 30mg/jour                     |   |
| Amitriptyline= Laroxyl®             | 3 à 10mg/jour                      |   |

Il est recommandé d'utiliser ces médicaments à la plus faible dose possible pour limiter au maximum les effets indésirables vus précédemment. [4] En principe, si l'enfant et sa famille ont bien compris les règles de prises du traitement de crise, les traitements prophylactiques ne sont que très rarement nécessaires (moins de 5% des enfants

migraineux). En cas de nécessité d'un traitement de fond pharmacologique, la durée de ce traitement doit varier entre 1 et 3 mois et ne pas excéder 6 mois. [43] Il est également recommandé de tenir un agenda des crises comportant notamment les facteurs déclenchants.

Il est très important que l'enfant comprenne bien l'intérêt de son traitement, et cela nécessite des explications approfondies de la part du médecin et des parents. L'enfant doit apprendre à reconnaître les prodromes de crises de migraines pour pouvoir prendre son médicament le plus vite possible, même à l'école. De même, il faudra bien lui expliquer le cas échéant, la raison pour laquelle il doit prendre son traitement de fond tous les jours et non pas seulement lorsqu'il a mal à la tête. La migraine peut être une grande source d'absentéisme et entraver la scolarité de l'enfant ; il ne faut donc pas la sous-estimer et ne pas hésiter à l'emmener consulter un médecin qui saura lui prescrire le traitement approprié.

## ***D) Les antimigraineux chez la femme enceinte ou allaitante.***

### **Cas de la femme enceinte :**

Avant toute prise de médicament chez la femme enceinte, il est impératif d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour la mère et pour l'enfant, en privilégiant toutefois l'état maternel. Les traitements utilisables chez l'adulte pour traiter la migraine ne seront pas tous autorisés chez la femme enceinte. Les posologies ne diffèrent pas de celles des autres migraineux adultes, mais il est préférable d'avoir recours à la plus faible dose efficace.

Pour traiter la crise migraineuse chez la femme enceinte, on privilégiera en première intention le **paracétamol**. Nous avons vu plus haut que son efficacité n'était pas toujours suffisante contre les migraines. Cependant, il s'agit de l'un des seuls médicaments dont l'innocuité chez la femme enceinte a été prouvée par de nombreuses études. Il peut donc être utilisé sans problème, à condition de bien respecter les posologies. [61]

**L'aspirine** peut également être utilisé ponctuellement, mais uniquement pendant les 5 premiers mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) à une dose maximale de 500mg/jour. Au delà de 24 semaines d'aménorrhée, la prise d'aspirine à des doses supérieures à 500mg/jour est formellement contre-indiquée jusqu'à l'accouchement, en raison d'un risque de toxicité fœtale cardiaque et rénale irréversible, ainsi qu'un risque de syndrome hémorragique néonatal. [61]

**L'ibuprofène** est habituellement l'un des médicaments les plus utilisés en automédication contre la migraine, mais chez la femme enceinte, on l'évitera au maximum avant 24 semaines d'aménorrhée, même de manière ponctuelle. Il ne faudra y avoir

recours qu'en cas de nécessité absolue. Les AINS sont formellement contre-indiqués au troisième trimestre car ils peuvent entraîner une fermeture précoce du canal artériel et une insuffisance rénale chez le fœtus conduisant à un oligohydramnios. [61]

Si les antalgiques de niveau I ne sont pas suffisamment efficaces, on pourra avoir recours aux antalgiques de niveau II en association au paracétamol, à savoir la **codéine** (Codoliprane®), Klipal®) ou le **tramadol** (Ixprim®, Zaldiar®, Contramal®), quel que soit le stade de la grossesse. Cependant, ils seront à éviter en raison du risque de dépendance et d'abus médicamenteux. De plus, ils peuvent aggraver la constipation déjà fréquente chez la femme enceinte. [61]

Les **triptans** sont autorisés chez la femme enceinte. Le sumatriptan (Imigrane®) en spray nasal pourra être pris en cure courte, mais avec modération car il entraîne une vasoconstriction. Le zolmitriptan (Zomig®) et le naratriptan (Naramig®) sont également utilisables. Les dérivés de l'ergot sont par contre formellement contre-indiqués durant la grossesse car ils sont vasoconstricteurs et ocytociques, et peuvent donc entraîner un accouchement prématuré.

En cas de nausées et vomissements associés à la céphalée, la femme enceinte pourra prendre de la doxylamine (Donormyl®) ou du métopropramide (Primpéran®).

En général, la grossesse entraîne une amélioration de la migraine chez la plupart des femmes. Si toutefois un traitement de fond devait être instauré ou poursuivi, on recommandera en première intention l'un des trois médicaments suivants : le **propranolol** (Avlocardyl®), **l'amitriptyline** (Laroxyl®) ou le **métoprolol** (Seloken®). Le propranolol est considéré comme le traitement de choix de la migraine chez la femme enceinte ; il doit être pris à faible posologie (10 à 20 mg 2 fois par jour) [48]. Quant à l'amitriptyline, même si elle est recommandée par le Centre de Référence des Agents Tératogènes, les données sur son utilisation sont assez contradictoires, car si elle est prise durant le 3ème trimestre de grossesse, il y a risque d'imprégnation du fœtus, et donc d'intoxication à la naissance (détresse respiratoire, hyperexcitabilité, distension de l'abdomen et de la vessie) [61].

Si ces traitements sont inefficaces ou mal tolérés, on pourra envisager (au cas par cas) l'utilisation d'un autre traitement parmi le pizotifène (Sanmigran®) ou l'oxétorone (Nocertone®). Le principal inconvénient du pizotifène et de l'oxétorone est la prise de poids, qui est déjà fréquente chez la femme enceinte. Par contre, la flunarizine (Sibélium®), le méthysergide (Desernil®) et le topiramate (Epitomax®) seront à éviter [4, 61].

### **Cas de la femme allaitante :**

La prise de médicament par une femme qui allaite n'est jamais anodine, car il faut garder à l'esprit le fait que ce médicament puisse passer dans le lait maternel et donc être absorbé par le bébé.

En cas de crise de migraine, la femme allaitante pourra se soigner avec l'un des médicaments suivants : l'ibuprofène, le kétoprofène, le diclofénac ou le paracétamol. L'aspirine peut être pris de manière très ponctuelle, mais il est préférable de l'éviter car il peut entraîner un syndrome de Reye ou une acidose métabolique chez le bébé [48].

Si un triptan est nécessaire, on privilégiera le sumatriptan ou l'élétriptan. Si la céphalée s'accompagne de nausées et vomissements, la dompéridone ou le métoclopramide peuvent être pris sans problème. [48, 62] Dans les cas où un traitement de fond est nécessaire, on pourra utiliser le propranolol ou l'amitryptiline.

### ***E) Antimigraineux et interactions médicamenteuses.***

De nombreux migraineux doivent avoir recours à la fois aux traitements de crise et aux traitements de fond pour soigner leur migraine. Or, qui dit polymédication dit possibilité d'interactions médicamenteuses. Il existe en effet de nombreuses interactions non seulement entre les antimigraineux, mais également avec des médicaments pris pour d'autres pathologies.

#### **Interactions avec les traitements de la crise :**

**L'aspirine** à des doses supérieures ou égales à 1g/ prise et 3g/ jour est contre-indiquée :

- avec les anticoagulants oraux (AVK) en raison d'une majoration du risque hémorragique, surtout en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal, notamment du à un phénomène de compétition pour la liaison avec l'albumine,
- avec les AINS, car elle augmente le risque ulcérogène et hémorragique digestif par addition des effets indésirables ,
- aux doses antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques avec le méthotrexate (doses > 20mg/semaine) car elle diminue la clairance de ce dernier et entraîne une majoration de sa toxicité, en particulier hématologique. [63]

Il est déconseillé de prendre **les AINS** :

- avec le méthotrexate à des doses > 20 mg/semaine pour les mêmes raisons que l'aspirine.
- avec l'aspirine (voir plus haut) [63].

Les **alcaloïdes de l'ergot** figurent parmi les antimigraineux les plus sujets aux interactions médicamenteuses et ne doivent être prescrits qu'après avoir bien pris connaissance des autres traitements du patient. Pour ne citer que les principales interactions, ils sont contre-indiqués avec :

- les triptans, car l'addition des effets vasoconstricteurs entraîne un risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire. Il faut respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt d'un dérivé de l'ergot et la prise d'un triptan. Inversement, un intervalle de 6h (sumatriptan, zolmitriptan, almotriptan, rizatriptan) à 24h (naratriptan, frovatriptan, élétriptan) doit séparer la prise d'un triptan de celle d'un dérivé ergoté [8].
- certains antibiotiques de la famille des macrolides, à savoir l'érythromycine, la télithromycine et la clarithromycine. Les dérivés de l'ergot sont métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes P450 3A4, or les macrolides inhibent ces derniers, d'où le risque d'ergotisme en cas d'association. [63]
- les antifongiques de la famille des conazolés : itraconazole, kétoconazole, posaconazole. Ce sont également des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, donc ils prolongent le séjour des dérivés ergotés dans l'organisme, conduisant de même à un risque d'ergotisme.

Il est fortement déconseillé d'associer les dérivés de l'ergot :

- aux autres dérivés de l'ergot dopaminergiques : bromocriptine, pergolide, lisuride, cabergoline (risque d'ergotisme par cumul d'effets vasoconstricteurs).
- aux sympathomimétiques alpha par voie orale ou nasale, ceux-ci entraînant également une vasoconstriction.

L'association de l'ergotamine au propranolol nécessite des précautions d'emploi, quelques cas d'ergotisme ayant été relevés. En cas de traitement par l'ergotamine, il sera préférable de choisir un autre traitement de fond. Si le propranolol doit obligatoirement être utilisé, il faudra une surveillance clinique renforcée lors des premières semaines de l'association. [63]

Les **triptans** présentent également de nombreuses interactions médicamenteuses. L'almotriptan, le rizatriptan, le sumatriptan et le zolmitriptan sont métabolisés par la Mono Amine Oxydase (MAO). Leur association aux IMAO (Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase) non sélectifs, aux IMAO A ou aux IMAO B est donc contre-indiquée, car il y a un risque de vasoconstriction artérielle coronaire et d'hypertension artérielle par défaut de métabolisation. Pour les triptans non métabolisés par la MAO (élétriptan, frovatriptan et naratriptan), l'association avec ces médicaments est tout de même déconseillée. [63]

L'association du **rizatriptan** avec le propranolol nécessite des précautions d'emploi: le propranolol diminue le métabolisme hépatique du rizatriptan et augmente ses concentrations plasmatiques. En cas de traitement par le propranolol, il faudra donc diminuer de moitié la posologie du rizatriptan (prendre le Maxalt® 5mg) et respecter un délai minimum de 2h entre les prises de ces 2 médicaments. [8,63]

### **Interactions avec les traitements de fond :**

Parmi les médicaments utilisés comme traitement de fond de la migraine, certains entraînent une sédation: c'est notamment le cas de l'oxétorone, de la **flunarizine**, de l'amitriptyline et du pizotifène. L'association de ces médicaments avec d'autres médicaments sédatifs requiert la prudence, car elle peut entraîner une altération de la vigilance. La prise d'alcool avec ces médicaments est fortement déconseillée, l'alcool majorant leurs effets sédatifs.

Les antiépileptiques sont très souvent source d'interactions médicamenteuses. Le **valproate de sodium** est un inhibiteur enzymatique de certains cytochromes : il augmente donc les taux de certains médicaments lorsqu'ils sont associés. En cas d'association au topiramate, il y a un risque d'encéphalopathie. La polymédication par antiépileptiques est donc fortement déconseillée.

Le **topiramate** est quant à lui un inducteur enzymatique. La prise concomitante avec des estroprogestatifs contraceptifs est déconseillée car à des doses de topiramate supérieures ou égales à 200mg/j, celui-ci peut diminuer l'efficacité du contraceptif oral. De plus, il faut garder à l'esprit le fait que les antiépileptiques sont tous potentiellement tératogènes; par conséquent, il ne faut pas prendre le risque d'avoir une grossesse sous antiépileptique.

La **lamotrigine** n'est ni inductrice ni inhibitrice enzymatique, mais à l'inverse, les contraceptifs oraux diminuent son efficacité.

Comme nous avons pu le constater, les interactions médicamenteuses avec les antimigraineux sont nombreuses. Divers médicaments accentuent leurs effets indésirables. A l'inverse, les antimigraineux eux-même peuvent augmenter la toxicité de certains médicaments ou diminuer leur efficacité. L'automédication représente un facteur de risque d'interactions c'est pourquoi il faut être prudent. Mais les risques de l'automédication ne s'arrêtent pas là...

## ***LE PHARMACIEN D'OFFICINE FACE A L'AUTOMÉDICATION DU PATIENT MIGRAINEUX.***

### ***A) Les risques liés à l'automédication chez le migraineux:***

Comme nous l'avons vu précédemment, le nombre de personnes qui consultent un médecin au sujet de leur migraine représente une très faible proportion par rapport au nombre réel de migraineux. Pourtant, même si la crise de migraine est spontanément résolutive, la durée au bout de laquelle les symptômes disparaissent sans traitement varie énormément selon les patients (de quelques heures à plusieurs jours). On peut donc supposer que parmi les migraineux qui ne consultent pas, nombreux d'entre eux ont recours à l'automédication pour soigner leur migraine. Cette hypothèse est confirmée par plusieurs études: deux études américaines estiment que 57 à 59% des migraineux se soignent par automédication. Les études françaises donnent des chiffres assez proches : 48 à 50% d'automédication. [9] Le comportement thérapeutique des migraineux est très variable d'un individu à l'autre, mais on constate qu'environ la moitié des migraineux soignent eux-même leur migraine.

Cette automédication dominante s'explique entre autres par le fait que de nombreux traitements de la migraine sont disponibles sans ordonnance : c'est notamment le cas du paracétamol (seul ou en association), des AINS et de l'aspirine. Pour des personnes qui n'ont que quelques crises de migraine peu sévères par mois, cela peut s'avérer intéressant, mais qu'en est-il de celles qui ont régulièrement des crises cédant plus ou moins aux traitements ? Nous allons voir que l'automédication peut avoir des conséquences bien fâcheuses lorsqu'elle n'est pas menée à bon escient...

### ***1) Les Céphalées Chroniques Quotidiennes par Abus Médicamenteux.***

Parmi les médicaments les plus souvent utilisés pour traiter les migraines, on retrouve les AINS, l'aspirine et le paracétamol seul ou associé à la codéine. Si les AINS et l'aspirine sont en général suffisamment actifs sur la crise de migraine, l'efficacité du paracétamol est quant à elle très variable et assez faible. Quant aux dérivés opioïdes, leur utilisation comme antimigraineux est déconseillée, non seulement parce qu'ils ne sont que rarement efficaces, mais aussi parce qu'ils entraînent un risque d'accoutumance et de dépendance.

D'après le rapport de l'HAS, l'étude des comportements thérapeutiques des patients migraineux montre une surconsommation d'antalgiques non spécifiques, avec souvent de nombreuses prises médicamenteuses lors de la même crise. De plus, dans un cas sur deux, on n'observe pas de soulagement significatif 2 heures après la prise. Par ailleurs, on

constate une sous-utilisation des antimigraineux spécifiques, dont la prise d'emblée serait justifiée chez des patients dont les crises sont sévères, ne sont pas soulagées par des traitements non spécifiques, ou lorsque la maladie migraineuse représente un réel handicap pour le patient. [4]

La conséquence de cette utilisation de médicaments non adaptés au traitement de la crise migraineuse, ou insuffisamment efficaces est assez facile à deviner : le patient aura tendance à augmenter les prises du même médicament voire à associer plusieurs traitements pour parvenir à l'efficacité recherchée. Cela peut aboutir à ce que l'on appelle l'**abus médicamenteux**.

Les critères IHS actuels des céphalées définissent l'abus médicamenteux de la manière suivante :

- 1) La prise médicamenteuse est **régulière** et dure depuis **plus de 3 mois**.
- 2) Elle est présente :
  - plus de 15 jours par mois pour les antalgiques non-opioïdes (paracétamol, aspirine, AINS)
  - plus de 10 jours par mois pour les autres traitements (opioïdes, triptans, association d'antalgiques). [64]

Tous les traitements de crise peuvent être en cause. Parmi les molécules les plus souvent incriminées, on trouve le paracétamol, la caféine, la codéine et les triptans. De tous, seuls les triptans nécessitent une prescription médicale ; pour les autres, l'automédication peut donc facilement conduire à un abus médicamenteux, d'autant qu'ils sont souvent commercialisés sous forme de spécialités associant plusieurs principes actifs .

Il existe plusieurs facteurs influant sur la nature de l'abus médicamenteux :

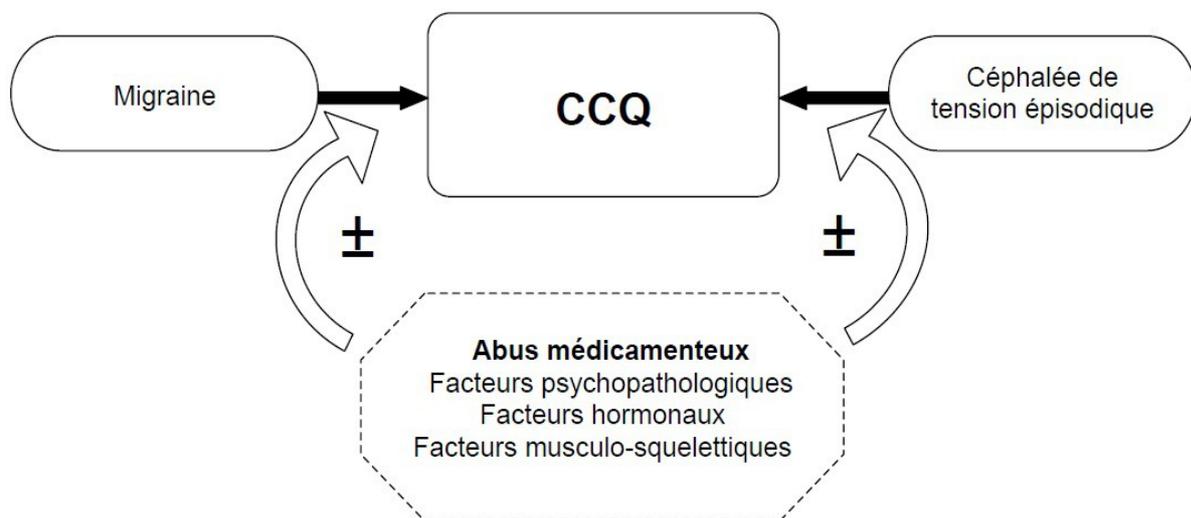
- la facilité à se procurer le traitement (vente libre),
- la susceptibilité individuelle au développement d'une addiction,
- l'effet psychotrope de certaines molécules (caféine, codéine, tramadol...).

Chez un patient déjà migraineux à la base, la principale conséquence de l'abus médicamenteux est le risque de **Céphalées Chroniques Quotidiennes (CCQ)**. Les CCQ constituent un ensemble hétérogène qui se définit par la présence de céphalées **plus de 15 jours par mois et plus de 4 heures par jour, depuis plus de 3 mois**, sans substratum lésionnel ou symptomatique. Le plus souvent, la céphalée chronique quotidienne découle d'une céphalée initialement épisodique (migraine ou céphalée de tension) sous l'influence d'un abus médicamenteux, associé ou non à d'autres facteurs. [64]

En France, 3% des adultes de plus de 15 ans souffrent de céphalées chroniques quotidiennes, ce qui est tout à fait considérable, avec encore une fois une prédominance féminine, puisque les femmes sont 3 fois plus concernées par les CCQ que les hommes.

Il est fort probable que la réelle prévalence des CCQ soit encore plus élevée, car il s'agit d'une entité nosologique assez méconnue du public comme des professionnels de santé. [64]

**Figure X : Les différents modes d'évolution vers une CCQ [64].**



Dans les populations issues de consultations spécialisées dans la prise en charge des céphalées, 60 à 80% des patients souffrant de CCQ ont un abus médicamenteux. Dans la population générale, l'abus est moins fréquent mais est tout de même présent dans 1/3 des cas de CCQ. [64]

Parmi les **facteurs psychopathologiques** pouvant être à l'origine des CCQ, on retrouve les troubles anxieux et dépressifs. En effet, parmi les patients souffrant de CCQ qui consultent pour leur céphalée, un trouble anxieux est retrouvé chez la moitié d'entre eux et un trouble de l'humeur chez 1 patient sur 3. Ce sont principalement les CCQ issues de migraines ou les **CCQAM (Céphalées Chroniques Quotidiennes par Abus Médicamenteux)** qui sont associées à des troubles anxio-dépressifs. Ces troubles doivent donc être systématiquement recherchés lorsque la CCQ est diagnostiquée, d'autant plus qu'ils peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie du patient [64].

L'abus médicamenteux peut être considéré comme une **addiction** chez les patients souffrant de CCQ. En effet, le terme d'addiction regroupe tous les comportements pathologiques de consommation de substances qui se caractérisent par la perte de contrôle de consommation et la poursuite de cette consommation malgré la connaissance de ses conséquences néfastes. Dans les cas de CCQAM, l'abus médicamenteux répond très souvent à ces deux critères, d'autant plus que les substances en cause sont souvent des substances psychotropes comme la codéine ou la caféine (en association aux antalgiques). Chez les patients souffrant de CCQAM, il faudra donc rechercher une éventuelle addiction à d'autres substances (tabac, alcool, café, drogues...). [64]

Des événements marquants dans la vie du patient peuvent également être à l'origine de l'apparition des CCQ : il peut s'agir d'événements douloureux (deuil, divorce...) mais aussi d'événements positifs (mariage, naissance, promotion professionnelle...).

Il semblerait que des facteurs hormonaux jouent également un rôle important dans l'apparition des CCQ. En effet, des céphalées épisodiques comme la migraine ou les céphalées de tension peuvent s'aggraver à la ménopause et évoluer vers une CCQ. On ignore cependant l'influence exacte de la ménopause sur celle-ci. Des tensions musculaires peuvent aussi entretenir les CCQ.

Les mécanismes physiopathologiques fondamentaux expliquant le passage d'une migraine épisodique à une migraine chronique sont probablement une sensibilisation centrale induite par la répétition des crises, favorisée par des facteurs génétiques de susceptibilité et dans le cas des CCQAM, par la présence de certains facteurs de chronicisation : la prise de traitement avant la survenue de la céphalée, l'anxiété, ou encore l'utilisation de traitements de la crise migraineuse pour soigner des céphalées de tension... [15]

Nous avons vu précédemment quelles étaient les différences entre le tableau clinique de la migraine et celui de la céphalée de tension. Dans le cas des CCQ, il existe trois tableaux cliniques différents, associés ou non à un abus médicamenteux :

- les céphalées ont uniquement les caractéristiques sémiologiques de la migraine,
- les céphalées ont uniquement les caractéristiques sémiologiques de la céphalée de tension
- il existe un fond céphalalgique permanent auquel s'ajoutent des crises d'allure migraineuse. [64]

Le diagnostic de la CCQ repose sur l'interrogatoire du patient. Il est positif si la céphalée :

- est présente plus de 15 jours par mois,
- évolue depuis plus de 3 mois,
- a une durée quotidienne supérieure à 4 heures sans traitement.

Il est tout de même recommandé de pratiquer un examen général et neurologique, et éventuellement des examens complémentaires (IRM, recherche d'un syndrome inflammatoire...) pour éliminer une céphalée symptomatique.

Le retentissement de la CCQ sur la qualité de vie des patients ne doit pas être sous-estimé : il est encore plus important que pour les migraineux, surtout dans le cas des CCQAM. La détérioration de la qualité de vie peut également être liée aux facteurs psychopathologiques décrits plus haut, ou encore aux effets indésirables des médicaments incriminés.

Avant toute prise en charge, il est impératif d'évaluer avec soin les caractéristiques de la CCQ. Cela comprend :

- l'évaluation et la quantification de l'abus médicamenteux s'il existe,
- l'évaluation des facteurs musculo-squelettiques et psychopathologiques,
- l'évaluation du handicap engendré par les CCQ (professionnel, familial et social). [64]

La prise en charge des CCQAM débute par un sevrage, qui se fera en ambulatoire ou en hospitalisation selon les cas. Une hospitalisation de 5 à 10 jours est recommandée dans les cas d'abus sévères, de comorbidité psychiatrique sévère ou lorsque l'environnement familial est défavorable. Pour un sevrage en ambulatoire, on préférera une diminution progressive de 10% des traitements par semaine. Le sevrage hospitalier donne des résultats satisfaisants dès le premier jour. Un syndrome de sevrage peut évidemment se faire ressentir, de manière plus ou moins sévère en fonction du patient et du médicament incriminé.

Des mesures d'accompagnement pharmacologiques peuvent être envisagées si nécessaire : l'amitriptyline pourra être utilisée à la posologie de 25 à 100mg/jour (en IV à l'hôpital et en *per os* en ambulatoire). Lorsque le facteur psychopathologique joue un rôle important dans la CCQ, on pourra instaurer une prise en charge psychothérapeutique (soutien, relaxation, thérapie cognitivo-comportementale). D'autres techniques d'accompagnement peuvent s'avérer intéressantes, telles que la neurostimulation ou l'acupuncture. [64]

Après le sevrage, un suivi sera nécessaire pour éviter les rechutes. Il faudra recommander au patient de tenir un agenda dans lequel il précisera les dates de survenue des céphalées, leur durée, les médicaments utilisés et le nombre de prises. La première consultation de suivi devra avoir lieu 2 à 6 semaines après la fin du sevrage si celui-ci s'est fait à l'hôpital, et plus rapidement dans le cas d'un sevrage en ambulatoire. Si le patient était déjà migraineux à la base, il faudra débiter un traitement prophylactique à la fin du sevrage, associé à l'éducation thérapeutique du patient. Cette dernière doit mettre l'accent sur le nombre de prises médicamenteuses à ne pas dépasser par semaine et les moyens à disposition du patient pour éviter au maximum les prises (vessie de glace...).

La prise en charge des CCQ sans abus médicamenteux passe par le traitement de fond de la migraine ou de la céphalée de tension (amitriptyline *per os* à 25-100mg/jour en première intention).

Chez l'enfant et l'adolescent, la définition des CCQ est la même que chez l'adulte. La prise en charge repose sur :

- le sevrage en cas de CCQAM,
- l'instauration d'un traitement de la crise et d'un traitement de fond de la migraine (si elle existe) à posologie efficace,
- la recherche et l'éviction des facteurs déclenchants,
- l'éducation thérapeutique de l'enfant et des parents, notamment en matière d'utilisation des traitements de la crise,
- la prise en charge psychiatrique si nécessaire. [64]

Les Céphalées Chroniques Quotidiennes sont une entité mal connue à la fois par le public et par les professionnels de santé. De cette méconnaissance résulte une insuffisance de diagnostic et *a fortiori* une prise en charge inadaptée. C'est en particulier le rôle de l'abus médicamenteux dans les CCQ qui peut échapper aux acteurs de santé. Il serait donc fort souhaitable que ces derniers bénéficient d'une formation sur les CCQ, en particulier ceux qui sont les plus en contact avec les patients et donc les plus à même de les sensibiliser, à savoir les pharmaciens d'officine et les médecins généralistes.

Le pharmacien d'officine joue un rôle particulièrement important dans la prévention des CCQAM puisque c'est lui qui délivre les médicaments incriminés : en effet, il peut identifier (notamment grâce à l'historique) les patients céphalalgiques qui viennent régulièrement acheter des antalgiques en vente libre et leur conseiller de consulter un médecin à ce sujet. Il peut également sensibiliser les personnes qui consomment plus de 2 à 3 traitements de crise par semaine au moyen d'affiches ou de plaquettes réalisées en collaboration avec les organismes de santé (assurances maladie, complémentaires). Une formation sur les CCQ et en particulier les CCQAM serait donc fort profitable aux pharmaciens d'officines.

## **2) D'autres risques?**

Outre les CCQAM et les interactions médicamenteuses, l'automédication présente également des risques liés à l'iatrogénie des médicaments. Évidemment, le fait d'être en vente libre ou sur prescription n'influe en rien sur les effets indésirables. Mais qui dit automédication dit que le patient gère lui-même le choix et la prise de médicaments. Dès lors, pour peu que le pharmacien d'officine ne lui ait pas posé toutes les questions concernant d'éventuels troubles ou pathologies et que le patient ne pense pas à lire la notice du médicament, il peut se retrouver à utiliser un médicament qui n'est pas recommandé chez lui.

Comme nous l'avons vu, l'association paracétamol/codéine est fréquemment utilisée pour traiter les céphalées. Si le paracétamol ne présente que très peu d'effets indésirables, en revanche, la codéine est bien moins inoffensive. Elle peut notamment entraîner une dépression respiratoire qui s'avère fort gênante chez les patients souffrant d'asthme ou de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive. Bien souvent, les patients asthmatiques ignorent qu'ils ne doivent pas prendre de médicaments à base de codéine, que ce soit pour traiter la douleur ou la toux. L'aspirine et les AINS peuvent également exacerber les crises d'asthme via un mécanisme différent (ils favorisent la production de leucotriènes). Les personnes présentant des troubles respiratoires doivent donc être vigilants et éviter l'automédication, ou au moins penser à le préciser au pharmacien afin qu'il sache leur trouver le médicament adéquat.

L'un des autres effets indésirables de la codéine est le risque d'accoutumance. Au delà du risque des CCQ, une utilisation abusive de spécialités à base de codéine peut provoquer une véritable dépendance à celle-ci, ne perdons pas de vue le fait qu'il s'agit d'un dérivé opioïde...

Les AINS et l'aspirine sont également très fréquemment utilisés en automédication pour soigner les céphalées. Parmi leurs nombreux effets indésirables, on retrouve la toxicité gastrique liée à l'inhibition de synthèse des prostaglandines. Les AINS et l'aspirine sont donc fortement déconseillés en cas d'ulcère gastro-duodéal. Or, là encore, ces médicaments sont vendus tellement fréquemment que les pharmaciens ne pensent pas toujours à demander systématiquement au patient s'il n'a pas de troubles digestifs. La prise récurrente d'aspirine ou d'AINS peut donc entraîner une toxicité gastrique, en particulier si le patient ne prend pas de protecteur gastrique (Inhibiteur de la Pompe à Protons ou autre).

Ces quelques exemples nous donnent déjà une idée de l'importance des conseils prodigués par le pharmacien d'officine. Nous allons à présent voir que le rôle de celui-ci dans la prise en charge des patients céphalalgiques et en particulier des patients migraineux est loin d'être négligeable.

## ***B) Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients migraineux.***

L'article R.4235-48 du Code de Déontologie des Pharmaciens définit l'acte de dispensation de la manière suivante :

*« Le pharmacien doit assurer, dans son intégralité, l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :*

- l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe,*
- la préparation éventuelle des doses à administrer,*
- la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.*

*Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. » [66]*

Le rôle du pharmacien d'officine ne se résume donc en aucun cas à délivrer des boîtes de médicaments. Les connaissances considérables qu'il a acquises après de nombreuses années d'études et de formation doivent être mises au service des patients. Mais ce sont également ses qualités humaines qui lui permettront d'apporter son soutien aux patients, et en particulier aux migraineux. La prise en charge des patients migraineux repose sur 3 notions : les conseils du pharmacien pour éviter les crises ou les rendre plus supportables, les informations relatives à l'utilisation des médicaments et le soutien psychologique.

### **Les conseils du pharmacien.**

Si le pharmacien d'officine demeure toujours un maillon irremplaçable de la chaîne de santé, c'est essentiellement grâce aux conseils qu'il prodigue aux patients. Nous ne parlons pas seulement des conseils d'utilisation des médicaments, mais aussi des règles hygiéno-diététiques à suivre pour mieux vivre avec sa maladie. Dans le cas de la migraine, ces conseils sont d'autant plus précieux qu'ils permettent de limiter les prises médicamenteuses, de diminuer la fréquence des crises et d'atténuer la douleur au cours de celles-ci.

Les règles hygiéno-diététiques qui suivent n'ont pas fait l'objet d'études scientifiques ; leur efficacité sur la migraine reste donc à prouver. Cependant, de nombreux patients affirment avoir été soulagés ou avoir eu moins de crises migraineuses en suivant ces règles.

La migraine n'est pas une fatalité, il est possible d'éviter certaines crises en ayant une bonne hygiène de vie et une alimentation saine et adaptée. Voici quelques conseils que le pharmacien d'officine pourra donner au patient migraineux afin de l'aider à lutter contre la survenue de migraines :

- Prendre un petit déjeuner copieux, ne pas jeûner car l'hypoglycémie peut être un facteur déclenchant des migraines. Ne pas retarder ou sauter de repas et essayer de toujours prendre ses repas à des heures régulières.
- Si certains aliments ont été identifiés par le patient comme facteurs déclenchants des migraines, il faudra les éviter au maximum. Se méfier des aliments entraînant une vasodilatation : le chocolat (phénylalanine), les fromages fermentés (tyramine, histamine), l'alcool... Les excitants du type café, thé ou cola seront à éviter (mais leur prise en début de crise peut s'avérer intéressante).
- Respecter une alimentation équilibrée, en privilégiant les aliments riches en vitamine B3 et en oméga-3 : les acides gras polyinsaturés de type oméga-3 possèdent des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques résultant de l'inhibition de la production de prostaglandines et de leucotriènes. [8]
- Penser à boire régulièrement de l'eau, des jus de fruits, des bouillons pour éviter la déshydratation qui peut être un facteur déclenchant [10]
- Éviter les efforts physiques intenses, surtout pendant les crises. En revanche, il est recommandé de pratiquer une activité physique modérée et régulière. Il semblerait qu'avec 40 min d'activité physique (marche, vélo, natation...) par jour, 3 fois par semaine, on puisse diminuer de presque 50% la fréquence des crises.[8]
- Éviter les conflits, le surmenage. Faire des cures de relaxation ou pratiquer des sports susceptibles de détendre, comme le yoga, la natation...
- Il est indispensable de bien dormir, car le manque de sommeil rend plus vulnérable au stress (qui est un facteur déclenchant des migraines). Se lever à heure régulière, y compris le dimanche ou durant les périodes de vacances pour ne pas perturber les rythmes biologiques (éviter les grasses matinées). [8]
- La migraine peut être une très bonne motivation à l'arrêt du tabac. En effet, le tabac est un facteur favorisant et déclenchant des migraines. Le monoxyde de carbone contenu dans la fumée de cigarette se fixe sur l'hémoglobine à la place de l'oxygène, ce qui limite les apports en oxygène aux muscles, au cerveau. De plus, le tabac est un facteur de risque cardiovasculaire ; or comme nous l'avons vu, la migraine avec aura l'est aussi. Il faut donc l'expliquer au patient afin de le motiver à l'arrêt du tabac , d'autant plus que cela suffit parfois pour arrêter les migraines ! [8]
- Se protéger des variations lumineuses avec des lunettes à verres teintés, en particulier pour les personnes exerçant un métier qui les expose à des lumières fortes.

- La tenue d'un agenda des crises est fortement recommandée. En plus d'être un très bon outil d'évaluation pour le médecin, il permettra également de mettre en évidence les facteurs déclenchants à éviter, ou encore de repérer les prodromes annonçant la crise. Ainsi, lors des prochaines crises, le patient ne se laissera plus surprendre et pourra prendre un médicament dès les premiers signes afin d'en augmenter l'efficacité.

Lorsqu'une crise de migraine est déclenchée, la céphalée devient de plus en plus douloureuse au fil du temps et des symptômes accompagnateurs peuvent apparaître (nausées, vomissements, photophobie, phonophobie...). Même en cas de prise d'un traitement de la crise, celui-ci n'agit pas toujours très vite et son efficacité peut se faire attendre, surtout s'il est pris à un stade assez tardif de la crise. Heureusement, il existe certaines méthodes pour atténuer la douleur et les symptômes. Il serait illusoire de dire qu'on peut faire disparaître la douleur en suivant ces conseils : dans le meilleur des cas, ils permettent de soulager un peu le patient et d'éviter l'aggravation de la douleur, mais ils ne peuvent pas remplacer la prise d'un médicament. Néanmoins, ils peuvent rendre la crise plus supportable en attendant que le médicament fasse effet et renforcer l'efficacité de celui-ci, évitant ainsi les prises multiples.

- La prise d'une tasse de café ou de thé fort en début de crise peut avoir un effet bénéfique sur la douleur, en raison de l'effet vasoconstricteur de la caféine. Toutefois, il ne faut pas en abuser pour éviter le risque de CCQ.
- S'allonger (si cela est possible) dans un endroit calme, à l'abri de la lumière (au besoin, porter des lunettes de soleil ou mettre un cache-yeux) et du bruit. Éviter toute source de lumière (télévision, ordinateur...).
- Essayer de se détendre, par exemple en se faisant masser la nuque et les épaules. Il est parfois conseillé d'exercer un massage léger avec les doigts au niveau des tempes : cela permet de faire baisser la tension musculaire temporale. Toutefois, le phénomène d'allodynie peut limiter la faisabilité de cette action. [8,10]
- On peut conseiller de prendre un bain chaud ou froid, avec des huiles essentielles ou des sels de bains pour se détendre.
- L'application de froid sur la tête soulage partiellement la douleur. Il peut donc être utile de mettre des glaçons dans un gant de toilette et de l'appliquer sur la tête, en particulier sur les tempes. Le pharmacien pourra aussi conseiller des packs réfrigérants (Géo® Pack Chaud/Froid, Cryochrono® bandeau maux de tête) à appliquer sur la tête ou la nuque.

- Le migraineux pourra utiliser le **Migrastick®** : il s'agit d'un stick à bille de 3 ml contenant des huiles essentielles de menthe poivrée, lavande vraie et du myristate d'isopropyle. Il s'applique par mouvements circulaires au niveau de la nuque, des tempes et du front. Son action repose sur l'effet de froid, mais également sur l'application par massage qui permet de diminuer les tensions et contribue à la détente. Son petit format permet au migraineux de toujours l'avoir sur lui. Il ne doit pas être appliqué sur les yeux, les muqueuses ou la peau blessée. En raison de la présence d'huiles essentielles, il ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et les personnes épileptiques. [10]

### **Les informations relatives à l'utilisation des médicaments.**

Renseigner le patient sur son traitement, l'intérêt de celui-ci et les règles d'utilisation à suivre est l'essence même de la profession de pharmacien d'officine. Cette démarche est d'une importance capitale, car elle augmente les chances de succès du traitement. Le patient migraineux va gérer lui-même la prise de traitements de la crise; il faut donc s'assurer qu'il ait bien compris quand et comment prendre son médicament.

La délivrance de traitements antimigraineux doit, comme toute délivrance de médicament, être accompagnée de conseils d'utilisation. Cela est autant valable dans le cas d'une demande spontanée du patient que dans celui de l'exécution d'une ordonnance. Dans le premier cas, il s'agit souvent de patients se soignant par automédication; l'avis du pharmacien est alors indispensable. Il devra en effet s'assurer que le médicament est approprié au patient et questionner ce dernier sur l'existence d'éventuelles pathologies. Dans le cas de l'exécution d'une ordonnance, les conseils du pharmacien viendront compléter ceux fournis par le médecin lors de la consultation.

Il faudra tout d'abord vérifier que le patient ait bien compris la différence entre le traitement de la crise et le traitement de fond : un traitement de la crise ne doit être pris comme son nom l'indique, qu'en cas de crise migraineuse. A l'inverse, le traitement de fond devra être pris quotidiennement, indépendamment de l'apparition ou non de migraine. Le pharmacien devra expliquer au patient qu'il ne faut jamais conclure trop vite à l'inefficacité d'un traitement de crise : celui doit d'abord être testé sur plusieurs crises, si nécessaire à des posologies différentes. Il lui rappellera également de prendre le traitement de crise le plus précocement possible, dès les prodromes, sauf pour les triptans où il est préférable d'attendre la phase de céphalée.

Il faudra proscrire l'association de plusieurs médicaments sans avis médical : non seulement cela n'augmente pas forcément l'efficacité de ces médicaments, mais en plus, on risque de cumuler les effets indésirables et de provoquer des interactions médicamenteuses.

Le patient migraineux devra être informé que le traitement de fond se prend pendant plusieurs mois et que l'effet bénéfique attendu ne se manifestera peut être qu'après plusieurs semaines voire plusieurs mois de traitement. Il convient également de lui rappeler que ce traitement va diminuer le nombre de crises et leur intensité, mais ne pourra pas les faire disparaître complètement. En cas d'augmentation du nombre de prises de traitement de la crise malgré l'instauration d'un traitement de fond, on conseillera au patient de consulter son médecin afin de réévaluer le traitement prophylactique.

Si le patient est un client habituel et fidèle à l'officine, le pharmacien peut utiliser son historique médicamenteux pour vérifier que celui-ci prend correctement son traitement de fond. Par exemple, une boîte de 30 comprimés devra en principe durer un mois : si le mois suivant, le patient affirme qu'il lui reste encore des comprimés, il faudra s'assurer qu'il prenne bien son traitement tous les jours et non pas au coup par coup, en particulier s'il s'agit de bêta-bloquants.

### **Le soutien psychologique apporté au patient.**

Si le pharmacien d'officine est l'un des acteurs de santé les plus appréciés et auquel les malades ont le plus souvent recours, ce n'est pas seulement en raison de ses connaissances considérables dans le domaine de la santé, mais aussi parce qu'il est à l'écoute de ses patients. La dimension psychologique est en effet très importante dans la prise en charge des patients et en particulier des migraineux.

Comme nous l'avons vu, la migraine est une maladie très souvent sous-estimée; parmi les non-migraineux, peu de personnes savent réellement à quelle point la crise peut être invalidante. Le manque de compréhension de la part de l'entourage ou des collègues de travail peut être aussi douloureux pour le patient que la pathologie elle-même. De surcroît, les traitements utilisés ne sont pas toujours suffisamment efficaces et il faut parfois en essayer plusieurs avant de trouver le bon. On peut donc imaginer l'état d'esprit d'un migraineux qui souffre régulièrement de crises douloureuses, invalidantes au niveau socio-professionnel, et répondant plus ou moins aux traitements. Un entretien avec le pharmacien peut alors lui procurer beaucoup de bien, car le migraineux se sent rassuré qu'on prenne sa maladie au sérieux. Cela peut avoir un réel effet bénéfique, en particulier en cas de comorbidité anxio-dépressive, qui peut elle-même être génératrice de migraine.

Tout d'abord, il sera nécessaire de rassurer le migraineux sur l'absence de gravité de la migraine, malgré son caractère invalidant. Le pharmacien pourra ensuite compléter les informations fournies par le médecin concernant la pathologie. Il est très important que le patient comprenne bien sa maladie afin de lui permettre une prise en charge en autogestion et en toute sécurité. Il prendra ainsi conscience que la migraine n'est pas une fatalité, et qu'il peut agir sur sa maladie en mettant en œuvre des comportements adaptés appris et éprouvés, en toute connaissance de sa pathologie et des bénéfices et risques des traitements prescrits pour celle-ci. [15]

C'est dans le cadre de ces entretiens que le pharmacien pourra sensibiliser le migraineux aux CCQAM et le mettre en garde contre l'abus de traitements de la crise. D'où l'importance d'une formation des pharmaciens d'officine à ce sujet... Cela pourra par ailleurs être l'occasion d'informer le patient sur l'existence d'alternatives thérapeutiques que nous allons voir plus en détail à présent.

## ***ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES.***

Outre les médicaments, de nombreuses méthodes alternatives ont été testées pour soigner la migraine. Certaines ont fait preuve d'efficacité, d'autres nécessitent des études pour le confirmer, mais très peu d'entre elles peuvent remplacer les traitements pharmacologiques.

### ***A) Les médecines douces en pharmacie:***

#### ***1) L'homéopathie.***

Il n'existe actuellement aucune preuve clinique soutenant l'usage de l'homéopathie dans le traitement de la migraine. Néanmoins, en cas d'efficacité, cela peut être avantageux, non seulement parce que l'homéopathie ne présente aucun effet indésirable, mais également parce qu'elle permettra de diminuer la prise de médicaments et par là même les risques d'abus médicamenteux.

Le choix du traitement homéopathique dépend du terrain, des symptômes, de la personnalité du migraineux, de ses habitudes de vie, etc... Il existe donc une multitude d'options qu'il serait difficile de détailler intégralement ici. Voici quelques exemples de traitements homéopathiques utilisables selon le type de migraine.

#### **Migraines oculaires :**

Les médicaments suivants doivent être pris en granules ou en dose globules (1 dose étant équivalente à 10 granules) toutes les heures jusqu'à amélioration des symptômes :

- ***Gelsemium 9 à 15CH*** : migraine précédée de troubles visuels, comme une vision floue. Impression que la tête est serrée dans un étau, sensation de congestion, aggravée par la chaleur.
- ***Menyanthes 9 à 15CH*** : migraine avec sensation de vision diminuée, obscurcissement. Les extrémités, dont le bout du nez, sont glacées.
- ***Belladonna 9CH*** : migraine avec mydriase, photophobie et impression de voir des étincelles.
- ***Kalium bichromicum 9CH*** : céphalée précédée de troubles oculaires avec sensation de taches et de brouillard dans le champ de vision.
- ***Ruta graveolens 5 à 9CH*** : migraine avec fatigue oculaire liée au surmenage (lecture, ordinateur, télévision), yeux rouges, brûlants.
- ***Silicea 9 à 15CH*** : migraine débutant au niveau de la nuque, irradiant vers l'occiput et se focalisant au niveau d'un œil, aggravée par le bruit ou la lumière et accompagnée de troubles de l'accommodation.
- ***Sepia 9 à 15CH*** : céphalées précédées de scotomes, douleurs à type de pression lancinantes, souvent localisées au dessus de l'œil gauche. Amélioration par l'exercice, le plein air... [67]

### Migraines digestives :

- ***Chelidonium* 4 à 5CH** : migraine avec douleurs focalisées au-dessus de l'orbite droite, accompagnées de nausées et vomissements, langue jaunâtre et chargée.
- ***Nux vomica* 4 à 15CH** : maux de tête survenant après repas trop riches, douleurs soulagées par les vomissements.
- ***Lycopodium* 4 à 7CH** : migraine avec douleur du côté du foie (à droite), aggravée en fin d'après midi, migraine du week-end.
- ***Iris versicolor* 5 à 15CH** : migraines périodiques accompagnées de régurgitations et vomissements acides brûlants, ainsi que de troubles visuels.
- ***Kalium bichromicum* 4 à 7CH** : migraines focalisées au dessus de l'orbite, le plus souvent à droite, accompagnées de vomissements acides.
- ***Hydrastis* 4 à 7CH** : teint jaunâtre, langue chargée. Personne souvent constipée, souffrant de maux d'estomac. [67]

### Migraines cataméniales :

- ***Actaea racemosa* 5 à 15CH** : douleur proportionnelle à l'abondance du flux menstruel, avec règles elles-même douloureuses.
- ***Cyclamen* 5 à 15CH** : migraines cataméniales accompagnées de troubles visuels, vertiges et règles douloureuses.
- ***Ignatia amara* 7 à 15CH** : migraines avec impression d'avoir « un clou enfoncé dans la tête », aggravée par odeurs fortes (cigarette) ; règles abondantes et en avance. [67]

### Médicament conseil homéopathique : l'Abbé Chaupitre N°6

Il s'agit d'un médicament homéopathique utilisé dans le traitement des troubles circulatoires de la cinquantaine, des bouffées de chaleur, des vertiges et de la migraine. Il renferme plusieurs composés : *Aconitum* 3CH, *Anacardium* 3CH, *Belladonna* 3CH, *Berberis* 3CH, *Bryonia* 3CH, *Cicuta virosa* 3CH, *Crocus* 3CH, *Rhus toxicodendron* 3CH, *Stramonium* 3CH et *Calcarea phosphorica* 6CH.

La posologie est de 5 à 6 gouttes à diluer dans un peu d'eau ou à mettre directement sous la langue, 3 fois par jour à distance des repas. [10]

### Médicament conseil homéopathique : Phapax®

Il s'agit également d'un complexe de composants homéopathiques, présenté sous forme de solution buvable. Il renferme les composés suivants : *Cyclamen* D3, *Gelsemium* D4, *Chelidonium* D3, *Ruta graveolens* D8, *Iris versicolor* D3, *Sanguinaria* D4, *Argentum nitricum* D6, *Cimicifuga* D4, *Digitalis* D2 et *Melilotus* D2.

La posologie adulte est de 20 gouttes 3 fois par jour. En cas de crise, on pourra reprendre 20 à 40 gouttes. Chez l'enfant, elle est de 10 gouttes 3 fois par jour. [82]

## 2) La phytothérapie.

Il est également possible de traiter la migraine grâce aux plantes. Tout comme l'homéopathie, cette alternative thérapeutique n'a pas fait preuve d'efficacité, mais elle peut être intéressante, d'autant qu'elle est souvent appréciée par les patients qui la considèrent comme une méthode « naturelle » et non médicamenteuse.

### La pétasite

La pétasite officinale (*Petasites hybridus*), surnommée « Herbe à teigneux », « Herbe-à-la- peste », ou encore « Chapeau du diable » est une plante herbacée de la famille des Astéracées, originaire d'Europe, d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. [68] Deux parties sont utilisées en thérapeutique : le rhizome et la feuille. La feuille de pétasite n'est pas commercialisée en France en raison de son rapport bénéfice/risque défavorable (risque d'hépatotoxicité). [8]

**Figure XI : La pétasite officinale [68].**



La pétasite est utilisée dans diverses indications : spasmes des voies urinaires, rhinite allergique et prophylaxie migraineuse. Elle est commercialisée en Allemagne sous le nom Petadox®. Son efficacité sur la migraine a été évaluée dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo (Lipton *et al*, 2004) et incluant 233 patients. [69] Pendant 4 mois, les patients ont reçu deux fois par jour soit 75mg (n=77), soit 50mg (n=79) d'extrait de rhizome de pétasite, soit un placebo (n=77). Les résultats montrent une diminution de la fréquence des crises de 48% pour le groupe 150mg, de 32% pour le groupe 100mg et de 28% pour le groupe placebo.

Cette étude conclut donc que l'administration de 150mg (75mg deux fois par jour) d'extrait de pétasite officinale réduit presque de moitié la fréquence des migraines chez les patients présentant au moins 2 à 6 crises par mois. Le traitement doit durer 4 à 6 mois. Il

faudrait toutefois des études complémentaires, peut être à plus grande échelle, pour pouvoir confirmer cette efficacité de la pétasite dans la prophylaxie migraineuse.

Il faut noter que cette plante est contre-indiquée en cas de grossesse, d'allaitement, ou d'antécédents de maladie du foie. La pétasite ne doit jamais être consommée à l'état brut car elle renferme des alcaloïdes cancérigènes et toxiques pour les poumons.

### **La Partenelle ou Grande Camomille.**

La partenelle (*Tanacetum parthenium* ou *Chrysanthemum parthenium*), également appelée grande camomille ou chrysanthème matricaire, est une plante de la famille des Astéracées qu'on retrouve en Europe et en Amérique. Les parties utilisées en thérapeutique sont les feuilles fraîches ou les parties aériennes séchées. Cette plante était traditionnellement utilisée contre les maux de tête, les aménorrhées, les douleurs rhumatismales, l'asthme ou encore les piqûres d'insectes. [71]

**Figure XII : La Partenelle [8]**



L'OMS reconnaît l'efficacité des feuilles de partenelle pour prévenir la migraine. Cependant, parmi les études menées à ce sujet, seule une étude datant de 2005 a donné des résultats positifs. Les 170 participants ont pris pendant 16 semaines soit un placebo, soit 6,25 mg d'extrait de partenelle 3 fois par jour. Les migraines se sont avérées moins fréquentes dans le groupe traité que dans le groupe placebo. [71]

La partenelle est utilisée comme traitement préventif de la migraine. Le composé actif est le parthénolide. La plante étant trop amère en tisanes, il faut préférer les gélules :

- Arkogélules® partenelle : 1 gélule 3 fois par jour
- Elusane® partenelle : 1 gélule 2 fois par jour. [8]

Les effets bénéfiques sur la migraine ne se feront sentir qu'au bout de 4 à 6 semaines. En cas de prise continue, il est préférable de faire une pause de 1 mois tous les ans. Cela permet entre autres de voir s'il est nécessaire ou pas de poursuivre le traitement. [71]

La partenelle est contre-indiquée en cas d'allergie à la famille des Astéracées (Pissenlit, Camomille, Bleuet...) et durant la grossesse. Elle possède également des effets anti-plaquettaires et ne doit donc pas être utilisée chez les patients sous anti-agrégants plaquettaires ou anticoagulants (AVK...). [71]

D'autres plantes peuvent être utilisées pour traiter la crise :

- des plantes **sédatives** comme l'aubépine, le mélilot, la mélisse, la passiflore, la lavande, la valériane ou encore l'eschscholtzia
- des plantes **anti-inflammatoires** comme la reine des prés, l'écorce de saule, la matricaire.
- des plantes **de drainage ou agissant sur le foie** : l'aubier de tilleul, le romarin ,la fumeterre, le radis noir, le pissenlit, l'artichaut...

### **3) L'aromathérapie et la gemmothérapie.**

Il est possible de faire appel à d'autres médecines douces pour soigner la migraine, même si encore une fois, leur efficacité reste à prouver.

La **gemmothérapie** est utilisée pour prévenir les migraines. Le traitement doit être suivi au long cours. On utilisera des préparations à base de bourgeons de :

- **Ribes nigrum MG 1D**, à la posologie de 50 gouttes le matin,
- **Alnus glutinosa MG 1D**, à la posologie de 50 gouttes le soir, à diluer dans un peu d'eau. [8]

Les bourgeons d'**Alnus glutinosa** peuvent également être utilisés pour traiter les crises de migraine, à la posologie de 30 gouttes 3 à 4 fois par jour, à diluer dans de l'eau [10].

**L'aromathérapie** représente une alternative thérapeutique, mais il faut respecter certaines règles d'utilisation : elle est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans et déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante. En cas d'application d'huiles essentielles sur la peau, il faudra éviter toute exposition solaire durant les 3 heures qui suivent.

- L'huile essentielle de **Gaulthérie** agit sur la migraine en raison des composés salicylés qu'elle renferme.

- L'huile essentielle de **Lavande officinale** est efficace en cas de migraine liée au stress. Elle peut être déposée sur des compresses froides à appliquer sur la nuque.
- L'huile essentielle de **Menthe poivrée** possède des propriétés antalgiques et anesthésiques par voie cutanée. En cas de crise, on peut appliquer une goutte sur chaque tempe (loin des yeux), 2 à 3 fois par jour. [8]

Il est possible de réaliser des formules composées aux huiles essentielles pour en optimiser l'efficacité :

- 2g d'HE (huile essentielle) de Menthe poivrée
- 1g d'HE de Basilic tropical
- Qsp 30g d'huile végétal de Noisette.

Ce mélange doit être appliqué en onction sur les lobes des oreilles, le front et les tempes. Il est possible de renouveler l'opération 5 min plus tard.

- 2 gouttes d'HE de Menthe Poivrée
- 2 gouttes d'HE de Gaulthérie
- 2 gouttes d'HE de Lavande Officinale

Ce mélange doit être appliqué en massage circulaire sur les tempes, et derrière la nuque en cas de migraine névralgique, ou sur le plexus solaire en cas de migraine liée au stress. Il est réservé à l'adulte non hypertendu. [8]

Il existe des Roll-On renfermant des HE reconnues pour leur puissante action apaisante, relaxante et circulatoire. Leur forme permet d'exercer un massage qui favorise la pénétration de ces HE : Roll-on Maux de tête Aroma Express®, PuresSENTIEL®. Il faut bien agiter avant l'emploi. L'application doit se faire par acupressure, en suivant une trajectoire bien précise : appliquer sur chaque tempe, puis au niveau du front, puis suivre la ligne d'implantation des cheveux, passer derrière chaque oreille, descendre sur le cou et finir au niveau du creux du cou, en haut de la colonne vertébrale. Si cela est possible, il est préférable de se reposer pendant 10 min ensuite. [8]

## ***B) Thérapies agissant sur le stress et l'anxiété.***

Comme nous l'avons vu précédemment, le stress et l'anxiété font partie des facteurs susceptibles de déclencher une crise migraineuse. Bien souvent, ce sont les migraines elles-mêmes et la peur des répercussions de ces dernières sur le quotidien qui sont sources de stress pour le patient. Un cercle vicieux s'installe alors et la solution pour le rompre est d'agir sur la source du problème, à savoir le stress et l'anxiété.

C'est la raison pour laquelle de nombreuses méthodes non pharmacologiques sont utilisées pour réduire la fréquence des crises migraineuses. La relaxation, le *biofeedback* et les thérapies cognitivo-comportementales ont fait preuve d'efficacité. Ces alternatives thérapeutiques présentent un grand intérêt dans les cas où certains médicaments sont contre-indiqués, ou encore pour éviter les prises de doses trop importantes pouvant conduire à des CCQAM. Chez l'enfant, les mesures non pharmacologiques doivent être envisagées avant les traitements médicamenteux de fond. Elles se sont avérées plus efficaces que les bêta-bloquants. [4]

La **relaxation** permet le contrôle et la maîtrise de soi, la diminution des tensions musculaires (aggravées par la douleur) ou encore la réduction de l'hyperactivité sympathique (tachycardie, sueurs) liée au stress [10]. Elle est recommandée chez l'enfant et chez tous les patients ayant établi un lien entre la survenue de migraine et un état de stress, de tension physique ou psychique. Plusieurs disciplines sont envisageables : la pratique de yoga, les massages, le training autogène ou encore la sophrologie, qui aident à maîtriser le stress, notamment en travaillant sur sa respiration.

Le **biofeedback** (également appelé biorétraction ou rétroaction biologique) est une application de la psychophysiologie, une discipline étudiant les liens entre l'activité du cerveau et les fonctions physiologiques. L'objectif de cette technique est de redonner au patient le contrôle sur son propre corps, y compris sur les fonctions « involontaires », afin de traiter ou prévenir des problèmes de santé. Le *biofeedback* a de nombreuses indications : migraines et céphalées de tensions, insomnie, dysfonction érectile, arythmie cardiaque, énurésie infantile, etc... [71]

Cette technique est souvent combinée à de la relaxation ou à d'autres thérapies cognitivo-comportementales. Le déroulement des séances et le type d'appareil utilisé varient beaucoup selon le trouble qu'on cherche à traiter. Le *biofeedback* requiert d'avoir affaire à un patient motivé et persévérant, car il faut souvent entre 10 et 40 séances de 1 heure pour obtenir des résultats satisfaisants.

Une séance de biofeedback se déroule en générale de la manière suivante : le patient se trouve dans un endroit calme et reposant, avec éventuellement une musique douce en fond pour l'aider à se relaxer. Il est couché ou assis confortablement. Des capteurs sont placés sur son corps à des endroits variables selon le problème de santé à

traiter, et le patient doit se concentrer sur les signaux auditifs ou visuels que transmet le moniteur. Le praticien qui est aux côtés du patient aide ce dernier à prendre conscience de ses réponses physiologiques. Lorsqu'elles sont réussies, ces séances permettent au patient d'agir sur son propre organisme, de contrôler ses réactions sans l'aide d'appareils. [71]

La plupart des études démontrent que le *biofeedback* est efficace pour prévenir les migraines. Que ce soit seul, accompagné de techniques de relaxation ou de thérapies comportementales, les résultats de ces études montrent une supériorité du *biofeedback* par rapport au groupe témoin, et parfois même une équivalence aux traitements médicamenteux. Dans cette indication, les techniques de biofeedback les plus utilisées sont celles qui prennent en compte la tension musculaire (tête, cou, épaules), l'activité électrodermale (réponse des glandes de sudation) ou encore la température périphérique.

Les **thérapies cognitivo-comportementales** permettent d'éduquer le patient sur sa maladie et sur le rôle à adopter, avec l'apprentissage des stratégies de *coping* (« faire avec ») [10]. Le patient qui connaît bien sa maladie, les facteurs déclenchants, les situations à éviter, pourra alors plus facilement agir dessus. Le but de ces thérapies est d'obtenir un changement durable du comportement.

### ***C) Méthodes diverses.***

L'**acupuncture**, médecine traditionnelle chinoise, peut être envisagée pour prévenir les crises migraineuses, bien qu'il s'agisse d'une méthode assez controversée et dont l'efficacité n'a pas encore été prouvée par des études fiables. Elle semble en effet avoir un effet chez certains patients et peut être proposée à tout patient qui ne souhaite pas recourir aux traitements médicamenteux, ou en complément de ce dernier. [72,77]

Une étude de la Ruhruniversitat Bochum (2005) portant sur 1369 patients souffrant de céphalées de tension ou de migraine a montré une certaine efficacité de l'acupuncture sur ce type de céphalées. Les patients ont été répartis en 3 groupes : le premier a subi une acupuncture selon les règles de la médecine traditionnelle chinoise (acupuncture verum), le deuxième groupe une acupuncture placebo à des points non classiques, et le troisième a reçu un traitement médicamenteux standard. Les 2 groupes de patients traités par acupuncture ont eu de meilleurs résultats que le groupe « médicament » ; cependant, aucune différence significative n'a été relevée entre le groupe « acupuncture verum » et le groupe « acupuncture placebo ». Les chercheurs en ont donc conclu que l'acupuncture n'avait qu'un effet placebo. Pourtant, 6 mois après la fin du traitement, celle-ci avait encore des effets au moins équivalents à ceux d'un traitement de fond médicamenteux. [20]

En 2009, une revue systématique a évalué l'efficacité de l'acupuncture pour traiter les migraines. Les résultats des 22 essais aléatoires montrent que l'acupuncture est aussi efficace que les traitements pharmacologiques et présente moins d'effets indésirables. Elle peut également être utilisée comme complément à ces traitements. Toutefois, il faut un

nombre de séances assez élevé pour espérer une efficacité optimale (2 séances par semaine pendant au moins 10 semaines) [3].

**La neurostimulation** semble également assez prometteuse pour traiter les crises migraineuses et diminuer leur fréquence. Un petit appareil du nom de **Cefaly®** a été récemment inventé: son action est basée sur la neurostimulation externe du nerf sus-orbitaire.

**Figure XIII : Le Cefaly® et ses électrodes. [73]**



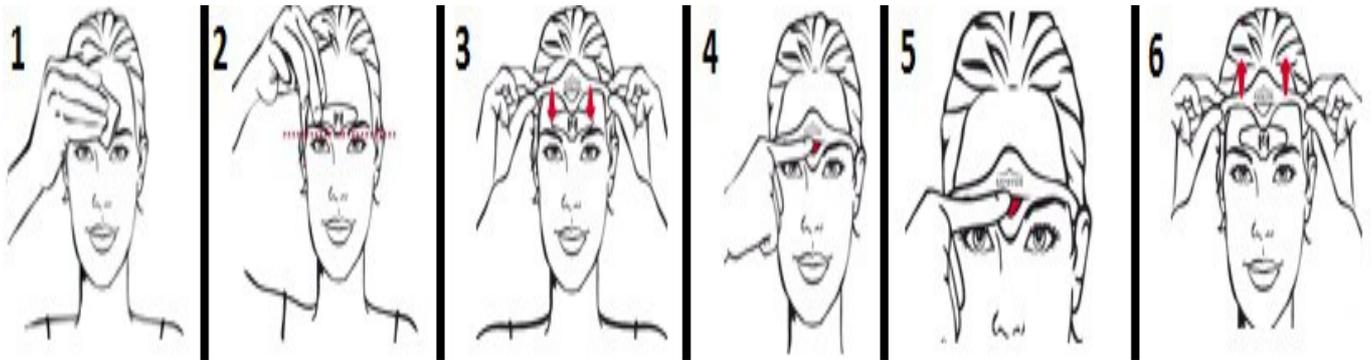
Comme nous l'avons vu, la plupart des migraines touchent le nerf trijumeau, dont la branche supérieure aboutit à la sortie de l'orbite sous la peau du front. Le Cefaly® est un petit appareil à placer au niveau du front : en délivrant des micro-impulsions magnétiques à travers des électrodes, il agit sur les terminaisons nerveuses du nerf trijumeau, ce qui induit un effet sédatif. La répétition régulière de cet effet sédatif a pour conséquence de réduire la fréquence des crises [73].

Le Cefaly® est indiqué chez les patients présentant plusieurs crises migraineuses par mois. Il sera d'abord efficace en prévention pour diminuer le nombre de crises, et pourra ensuite être utilisé pour atténuer les douleurs lors des crises.

Une séance de Cefaly® dure 20 minutes, que ce soit en prévention ou pour traiter une crise. Elle se déroule en 6 étapes (figure XIV):

- **1- Nettoyage de la peau** avec la lingette « Prepare » fournie, ou avec de l'eau et du savon, pour la dégraisser et assurer l'adhérence des électrodes.
- **2- Placement de l'électrode** (en s'aidant d'un miroir) : la partie la plus étroite doit être positionnée vers le bas, et le bord inférieur doit se situer sur la ligne horizontale reliant les sourcils.
- **3- Placement du Cefaly®** avec la partie centrale élevée à hauteur du front.
- **4- Démarrage de la séance** en pressant le bouton une fois (on entend 1 seul bip).
- **5- Contrôle de l'intensité** : au cours de la séance, l'intensité et les fourmillements vont en augmentant. Lorsqu'ils deviennent désagréables, il faut presser le bouton une fois, afin qu'ils n'augmentent plus durant le reste de la séance.
- **6- Fin de la séance** : une fois les 20 minutes écoulées, soulever la partie centrale pour la détacher du pion et retirer le Cefaly®.

**Figure XIV : Déroulement d'une séance de Cefaly®. [73]**



Les effets secondaires du Cefaly® sont bénins et transitoires : intolérance à la sensation de l'appareil sur le front, sensation de fatigue pendant et après la séance, irritation cutanée au niveau du front.

87% des utilisateurs du Cefaly® ont constaté une nette amélioration, 79% d'entre eux ont réduit significativement leur consommation de médicaments. Le Cefaly® semble donc efficace sur les migraines. [73]

## ***MIGRAINE: QUELS ESPOIRS THÉRAPEUTIQUES?***

**La stimulation transcrânienne magnétique (SMT)**, jusqu'à présent utilisée pour traiter les hallucinations de la schizophrénie et la dépression, représente un nouvel espoir thérapeutique antimigraineux. Il s'agit d'une technique assez proche de celle du Cefaly®, qui consiste à administrer des impulsions magnétiques au niveau du cuir chevelu. Elle vise à entraîner une modification du comportement neuronal cérébral. Des chercheurs ont émis l'hypothèse que la SMT pouvait inhiber la dépression corticale envahissante lorsqu'elle est faite de manière ponctuelle et modifier le seuil d'activation cérébrale lorsqu'elle est répétée plusieurs fois, permettant ainsi de prévenir les crises migraineuses. Le boîtier doit être appliqué derrière la tête [12]

**Figure XV : Boîtier de stimulation magnétique transcrânienne [73].**



Une étude a été menée en 2010 sur 201 patients, en double aveugle contre placebo. 39% des patients traités par SMT ont constaté une disparition de la douleur 2 heures après le début de la crise migraineuse avec aura et cet effet se maintenait durant 48 heures.

Des impulsions ponctuelles seraient utilisées comme traitement de la crise, alors que des impulsions répétées tiendraient lieu de traitement préventif. Des études sont encore en cours à ce sujet pour confirmer cette hypothèse. Quelques effets secondaires ont été relevés durant les essais cliniques (légers vertiges, irritabilité, somnolence, spasmes musculaires...). L'usage de cette méthode reste donc encore assez limité pour le moment, les données d'efficacité et de sécurité l'étant également. [12,76]

Une nouvelle classe de médicaments pourrait être utilisée prochainement comme traitement de crise de la migraine : **les gépants**. Ce sont des antagonistes du récepteur au CGRP (Calcitonine gene-related peptide). Pour rappel, le CGRP est un neuropeptide libéré durant l'activation du système trigémino-vasculaire lors d'une crise migraineuse. Il participe à l'inflammation neurogène et à la vasodilatation. Deux molécules sont actuellement en cours d'essais cliniques : le **telcagépant** (MK-0974) de Merck et l'**olcégépant** (BIBN-4096BS) de Boehringer Ingelheim. L'administration du telcagépant se fait par voie orale ; quant à l'olcégépant, sa résorption *per os* étant trop faible, il est administré par voie intraveineuse. L'intérêt principal de ces gépants est que, contrairement aux triptans, ils sont dénués d'effets vasoconstricteurs. Ils pourraient donc être utilisés chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires [12,75,78].

La sécurité du telcagépant a toutefois été remise en question récemment : lors de certains essais cliniques, une toxicité hépatique a été mise en évidence. Il pourrait s'agir d'un effet de classe. La compagnie Merck a d'ailleurs arrêté le développement d'un autre gépant, le MK3207 pour ces raisons. Des études complémentaires sont toujours en cours, mais il pourrait s'agir d'une très bonne alternative aux triptans.

Une autre classe de médicaments est en cours de développement : les agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1F</sub>, dénommés **ditans**. Ils pourraient représenter un nouveau traitement de la crise migraineuse. Une première molécule, le LY334370, avait donné des résultats satisfaisants lors des essais, mais son développement a été abandonné en raison de sa toxicité chez l'animal. Les données ont néanmoins servi à créer une autre molécule, le **lasmiditan** (LY573144), qui contrairement à son prédécesseur, a une grande sélectivité pour les récepteurs 5HT<sub>1F</sub>. Certaines études montrent déjà une efficacité du lasmiditan comme traitement de la crise migraineuse en injection intraveineuse. [75]

Le **tonabersat** est un modulateur des *gap-junctions* qui pourrait s'avérer intéressant dans le traitement de fond de la migraine. Les jonctions gap sont impliquées à divers moments de la physiopathologie de la migraine avec aura. Le tonabersat inhiberait le couplage jonctionnel entre les cellules gliales satellites et les neurones au niveau du ganglion trigéminal, et préviendrait la sensibilisation périphérique à ce niveau. Sa biodisponibilité orale est assez bonne et il ne semble pas avoir d'effets secondaires au niveau du système cardiovasculaire. Il ne serait toutefois utilisable que pour prévenir les crises de migraines avec aura. Des études évaluant son efficacité sont toujours en cours. [12, 19].

La **toxine botulique** pourrait également constituer un nouvel espoir thérapeutique pour les migraineux. Le Botox® est déjà connu pour ses utilisations en cosmétique, mais il sera ici utilisé pour diminuer la fréquence des crises migraineuses. La toxine est extraite d'une bactérie, le *Clostridium botulinum*. Elle provoque une paralysie musculaire localisée en bloquant la transmission des influx à la jonction neuromusculaire. Cette toxine serait utilisable en prophylaxie des migraines chroniques ou dans l'état de mal migraineux. De nombreuses études ont été menées pour évaluer son efficacité (PREEMPT 1 et 2). Certains pays l'ont même déjà reconnue comme traitement de fond efficace, mais au Québec, l'INESSS a publié en 2012 un avis de refus de valeur thérapeutique dans cette indication : les résultats d'études cliniques ont en effet démontré que le Botox® ne réduit que très modestement le nombre de crises par mois. Les avis divergeant donc à ce sujet, la toxine botulique pourrait avoir une indication assez limitée.

D'autres voies de recherche dans le traitement de la migraine font actuellement l'objet d'études poussées : le système des orexines, le blocage de production d'oxyde nitrique, l'utilisation de molécules de la famille des kyninurénines ou encore des antagonistes des récepteurs au glutamate. Il est donc fort probable que de nouvelles molécules viennent enrichir l'arsenal thérapeutique à disposition des migraineux au cours des prochaines années.

## ***CONCLUSION***

La migraine est une pathologie qui ne doit pas être sous-estimée. Il existe à l'heure actuelle encore trop de personnes qui souffrent en silence d'une maladie dont les répercussions sont bien plus grandes qu'on ne peut le penser.

Contrairement à d'autres pathologies, la migraine est assez facile à diagnostiquer et l'arsenal thérapeutique à disposition des patients est large. Il est donc fort regrettable qu'elle soit encore autant sous-médicalisée. Il est nécessaire d'encourager les patients migraineux à consulter pour une prise en charge adaptée, et c'est là que le pharmacien joue un rôle clé, car il représente le maillon entre le médecin et le patient.

Il serait fort souhaitable que les professionnels de santé, en particulier les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine soient sensibilisés davantage sur l'impact réel de la migraine sur la qualité de vie des migraineux. Cela permettrait entre autres une prise de conscience de l'importance du diagnostic et de l'écoute du patient, surtout lors de la première consultation.

Mais plus encore, c'est la population générale qui aurait grandement besoin d'être sensibilisée au problème de santé publique majeur que représente la migraine. Pourquoi ne pas mettre à profit les médias les plus utilisés comme la télévision, la radio ou encore Internet pour diffuser des spots publicitaires incitant à consulter en cas de céphalées douloureuses, fréquentes et invalidantes ?

# **ANNEXES**



3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix, un par ligne*

| Liste d'activités  | oui, beaucoup limité(e) | oui, un peu limité(e) | non, pas du tout limité(e) |
|--|-------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport        | 1                       | 2                     | 3                          |
| Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules | 1                       | 2                     | 3                          |
| Soulever et porter les courses   | 1                       | 2                     | 3                          |
| Monter plusieurs étages par l'escalier   | 1                       | 2                     | 3                          |
| Monter un étage par l'escalier   | 1                       | 2                     | 3                          |
| Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir   | 1                       | 2                     | 3                          |
| Marcher plus d'un km à pied  | 1                       | 2                     | 3                          |
| Marcher plusieurs centaines de mètres  | 1                       | 2                     | 3                          |
| Marcher une centaine de mètres   | 1                       | 2                     | 3                          |
| Prendre un bain, une douche ou s'habiller  | 1                       | 2                     | 3                          |

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique,

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix, un par ligne*

|  | OUI | NON |
|--|-----|-----|
| Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles   | 1   | 2   |
| Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité  | 1   | 2   |
| Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses   | 1   | 2   |
| Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) | 1   | 2   |

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)),

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix, un par ligne*

|  | OUI | NON |
|--|-----|-----|
| Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles                                   | 1   | 2   |
| Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité  | 1   | 2   |
| Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude | 1   | 2   |

6. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- Pas du tout ..... 1
- Un petit peu ..... 2
- Moyennement ..... 3
- Beaucoup ..... 4
- Enormément ..... 5

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques ?

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- Nulle..... 1
- Très faible..... 2
- Faible..... 3
- Moyenne..... 4
- Grande..... 5
- Très grande..... 6

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- Pas du tout ..... 1
- Un petit peu ..... 2
- Moyennement ..... 3
- Beaucoup ..... 4
- Enormément ..... 5

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix, un par ligne*

|  | en permanence | très souvent | souvent | quelquefois | rarement | jamais |
|--|---------------|--------------|---------|-------------|----------|--------|
| Vous vous êtes senti(e) dynamique ?  | 1             | 2            | 3       | 4           | 5        | 6      |
| Vous vous êtes senti(e) très nerveux (se) ?  | 1             | 2            | 3       | 4           | 5        | 6      |
| Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ? | 1             | 2            | 3       | 4           | 5        | 6      |
| Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?  | 1             | 2            | 3       | 4           | 5        | 6      |
| Vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?                                     | 1             | 2            | 3       | 4           | 5        | 6      |
| Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?  | 1             | 2            | 3       | 4           | 5        | 6      |
| Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?  | 1             | 2            | 3       | 4           | 5        | 6      |
| Vous vous êtes senti(e) heureux (se) ?   | 1             | 2            | 3       | 4           | 5        | 6      |
| Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?   | 1             | 2            | 3       | 4           | 5        | 6      |

10. Au cours de ces 4 dernières semaines y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix*

- En permanence ..... 1
- Une bonne partie du temps..... 2
- De temps en temps..... 3
- Rarement..... 4
- Jamais..... 5

11. Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix, un par ligne*

|  | totalem <sup>ent</sup> vraie | plutôt vraie | je ne sais pas | plutôt fausse | totalem <sup>ent</sup> fausse |
|--|------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|
| Je tombe malade plus facilement que les autres | 1                            | 2            | 3              | 4             | 5                             |
| Je me porte aussi bien que n'importe qui       | 1                            | 2            | 3              | 4             | 5                             |
| Je m'attends à ce que ma santé se dégrade      | 1                            | 2            | 3              | 4             | 5                             |
| Je suis en excellente santé                    | 1                            | 2            | 3              | 4             | 5                             |

Merci de bien vouloir répondre également aux questions suivantes,  
qui complètent l'évaluation de votre état de santé.

Q1. Au cours des 6 derniers mois avez-vous vécu PERSONNELLEMENT ou DE PRES un (des) événement(s) marquant(s) ?

Oui

Non

Si oui, pouvez-vous préciser lequel (lesquels) et si, pour vous, cet (ces) événement(s) a (ont) été : une très mauvaise chose, plutôt une mauvaise chose, plutôt une bonne chose ou une très bonne chose ?

\_\_\_\_\_

très mauvaise

plutôt mauvaise

plutôt bonne

très bonne

\_\_\_\_\_

très mauvaise

plutôt mauvaise

plutôt bonne

très bonne

\_\_\_\_\_

très mauvaise

plutôt mauvaise

plutôt bonne

très bonne

\_\_\_\_\_

très mauvaise

plutôt mauvaise

plutôt bonne

très bonne

\_\_\_\_\_

très mauvaise

plutôt mauvaise

plutôt bonne

très bonne

Q2. Les questions qui suivent portent sur les symptômes que vous avez éventuellement pu ressentir au cours des 4 dernières semaines. Pour chaque question veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours des 4 dernières semaines y a-t-il eu des moments où :

*entourez le chiffre qui correspond à votre choix, un par ligne*

|  | jamais | de temps en temps<br>(en moyenne, 1 à 3<br>jours par semaine) | très souvent<br>(en moyenne, 4 à 6<br>jours par semaine) | en permanence |
|--|--------|---|--|---------------|
| Vous avez eu de la fièvre ?  | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu des vertiges ?  | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu des douleurs ou des engourdissements des mains ou des pieds ? | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu des troubles de mémoire ?                                     | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu des nausées ?   | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu de la diarrhée ?  | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu des troubles du sommeil ?                                     | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu des problèmes de peau ?                                       | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu de la toux ?  | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu des maux de tête ?  | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez manqué d'appétit ?   | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu de la difficulté pour avaler ?                                | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu des douleurs abdominales ?                                    | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu de la gêne pour respirer ?                                    | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu des troubles visuels ?  | 0      | 1   | 2  | 3             |
| Vous avez eu des douleurs articulaires ou musculaires ?                    | 0      | 1   | 2  | 3             |

Au cours des 4 dernières semaines :

*entourez votre réponse, une par ligne*

Avez-vous perdu du poids                      oui                      non

Avez-vous eu d'autres symptômes                      oui                      non

*si oui, préciser :*

- Q3. Vous avez rempli ce questionnaire :
- avant la consultation avec votre médecin
  - après la consultation avec votre médecin
  - en dehors d'une consultation

AVANT DE RENDRE CE QUESTIONNAIRE, VEUILLEZ VERIFIER QUE VOUS  
AVEZ BIEN FOURNI UNE REPOSE POUR CHACUNE DES QUESTIONS

MERCI DE VOTRE COLLABORATION



## Annexe 2 : Questionnaire QVM.

- Questionnaire qualité de vie migraine (QVM).

---

**Durant les 3 derniers mois, à quel point votre vie a-t-elle été perturbée :**

1. parce que vos crises de migraine ont été douloureuses ?
2. parce que vos crises de migraine ont duré longtemps ?
3. parce que vos crises de migraine ont été fréquentes ?
4. parce que vous avez eu d'autres troubles dus à la migraine (gêne à la lumière ou au bruit, nausées, vomissements...) ?
5. parce que vous avez dû consulter un médecin pour votre migraine ?
6. parce que vous avez dû éviter certaines choses ou activités à cause de votre migraine (exemple : boire de l'alcool, fumer ou aller dans des lieux enfumés, manger certains aliments, se coucher ou se lever tard, voyager, faire du sport...) ?
7. par le traitement de votre migraine ?
8. par la crainte d'avoir une crise de migraine ?
9. par le sentiment d'être différent des autres à cause de votre migraine ?
10. par le sentiment d'être mal compris à cause de votre migraine ?
11. par un sentiment de tristesse dû à votre migraine ?
12. par une irritabilité due à votre migraine ?
13. par une perte d'énergie, une fatigue dues à votre migraine ?

---

**Durant les 3 derniers mois, à quel point votre migraine a-t-elle perturbé :**

14. votre travail ?
15. vos activités quotidiennes ?
16. vos relations avec votre famille, votre entourage, vos amis ?
17. votre activité sexuelle ?
18. votre sommeil ?
19. votre alimentation ?
20. vos loisirs ?

---

**Modalités de réponses :**

Pas du tout = 1 Un peu = 2 Modérément = 3 Beaucoup = 4 Enormément = 5

## Annexe 3 : Questionnaire HIT-6

### HIT-6™ QUESTIONNAIRE SUR L'IMPACT DES MAUX DE TÊTE

Ce questionnaire a été conçu pour vous aider à décrire et à exprimer ce que vous ressentez et ce que vous ne pouvez pas faire à cause de vos maux de tête.

Pour chaque question, veuillez cocher la case correspondant à votre réponse.

**1 - Lorsque vous avez des maux de tête, la douleur est-elle intense ?**

N Jamais     
  R Rarement     
  S De temps en temps     
  V Très souvent     
  A Tout le temps

**2 - Votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes habituelles, y compris les tâches ménagères, le travail, les études ou les activités avec les autres, est-elle limitée à cause de vos maux de tête ?**

N Jamais     
  R Rarement     
  S De temps en temps     
  V Très souvent     
  A Tout le temps

**3 - Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous allonger ?**

N Jamais     
  R Rarement     
  S De temps en temps     
  V Très souvent     
  A Tout le temps

**4 - Au cours de ces 4 dernières semaines, vous êtes vous senti(e) trop fatigué(e) pour travailler ou effectuer vos activités quotidiennes à cause de vos maux de tête ?**

N Jamais     
  R Rarement     
  S De temps en temps     
  V Très souvent     
  A Tout le temps

**5 - Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous éprouvé un sentiment de « ras-le-bol » ou d'agacement à cause de vos maux de tête ?**

N Jamais     
  R Rarement     
  S De temps en temps     
  V Très souvent     
  A Tout le temps

**6 - Au cours de ces 4 dernières semaines, votre capacité à vous concentrer sur votre travail ou vos activités quotidiennes a-t-elle été limitée à cause de vos maux de tête ?**

N Jamais     
  R Rarement     
  S De temps en temps     
  V Très souvent     
  A Tout le temps

**COLONNE 1** (6 points par réponse)     
 **COLONNE 2** (8 points par réponse)     
 **COLONNE 3** (10 points par réponse)     
 **COLONNE 4** (11 points par réponse)     
 **COLONNE 5** (13 points par réponse)

Pour calculer votre score total, additionnez les points obtenus pour chaque colonne. Veuillez montrer les résultats de ce questionnaire (HIT-6) à votre médecin

**Score Total**

Plus le score est élevé, plus l'impact des maux de tête sur votre vie est important

Les scores sont compris entre 36 et 78

## Annexe 4 : Exemple d'agenda de la migraine.

Modèle d'agenda de la migraine (premier semestre)

| J     | Janvier |   |    | Février |   |    | Mars |   |    | Avril |   |    | Mai |   |    | Juin |   |    |
|-------|---------|---|----|---------|---|----|------|---|----|-------|---|----|-----|---|----|------|---|----|
|       | D       | I | FD | D       | I | FD | D    | I | FD | D     | I | FD | D   | I | FD | D    | I | FD |
| 1     |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 2     |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 3     |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 4     |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 5     |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 6     |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 7     |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 8     |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 9     |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 10    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 11    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 12    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 13    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 14    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 15    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 16    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 17    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 18    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 19    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 20    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 21    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 22    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 23    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 24    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 25    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 26    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 27    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 28    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 29    |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |
| 30/31 |         |   |    |         |   |    |      |   |    |       |   |    |     |   |    |      |   |    |

D : durée, I : intensité, choisir : L = légère, M = modérée, S = sévère, FD : facteur déclenchant, Médicaments : indiquer le nom et la dose

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Fumal A. Le rôle du cortex cérébral dans la physiopathologie des migraines: analyse par potentiel évoqué visuel et stimulation magnétique transcrânienne. Thèse de Doctorat Sciences Médicales, Faculté de Médecine Liège, 2007, disponible sur : <http://bictel.ulg.ac.be/ETD-db/collection/available/ULgetd-04012007-152411/unrestricted/theseFumal.pdf>
- [2] Repère Médical. *Les antimigraineux* [en ligne] disponible sur : <http://www.repere-medical.com/article-523.html> (consulté le 15 nov 2012)
- [3] Passeport santé. *Migraine* [en ligne] disponible sur: [http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=migraine\\_pm](http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=migraine_pm) (consulté le 17 déc 2011)
- [4] HAS France. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant: aspects cliniques et économiques, Tomes 1 et 2, 2002, disponible sur: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- [5] Deleens R. *Migraine et céphalées par abus d'antalgiques*. [en ligne] disponible sur : <http://www.urban-basse-normandie.org/uploads/news/id12/Migraine%20URBAN.pdf> (consulté le 15 sept 2012)
- [6] Institut Upsa de la douleur. *Epidémiologie des céphalées* [en ligne] disponible sur: [http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-3485/Epidemiologie\\_des\\_cephalees.igwsh](http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-3485/Epidemiologie_des_cephalees.igwsh) (consulté le 13 nov 2012)
- [7] Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard MH, Lucas C. *Migraine and probable migraine – results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification*. *Cephalalgia*, 2005; 25:1146-58
- [8] Delepouille A-S. *Fiche conseil : migraine, céphalées* [en ligne] disponible sur : [http://www.pharmaciedelepouille.com/Migraines\\_cephalees.htm](http://www.pharmaciedelepouille.com/Migraines_cephalees.htm) (consulté le 24 nov 2012)
- [9] *Le patient et sa migraine*, Bibliomed, 2006; 443 [en ligne] disponible sur: [http://www.unaformec.org/IMG/pdf/443\\_Le\\_patient\\_et\\_sa\\_migraine.pdf](http://www.unaformec.org/IMG/pdf/443_Le_patient_et_sa_migraine.pdf)
- [10] Dessenne M. La prise en charge de la maladie migraineuse à l'officine. Thèse de Doctorat Pharmacie, présentée le 16 septembre 2011, Faculté de Pharmacie Lille 2.
- [11] Croitoru-Ajoux A.M, Perrot J.M, Bolot A.L, Dumel F. *Qualité de vie des patients migraineux: vécu, ressenti et attentes* [en ligne] disponible sur : <http://www.chu-besancon.fr/smf/201210pdf/12-09-07.pdf> (consulté le 27 oct 2012 )
- [12] Hammelin-Dewilde E. Les perspectives d'avenir du traitement de la migraine. Thèse de Doctorat Pharmacie, présentée le 19 septembre 2011, Faculté de Pharmacie Lille 2.
- [13] Questionnaire MIDAS [en ligne] disponible sur: <http://www.antalvite.fr/pdf/Questionnaire%20MIDAS.pdf>

[14] Popier M. Prise en charge de la migraine de l'adulte en médecine générale: Évaluation des pratiques thérapeutiques en aigu et en chronique à l'échelle régionale. Thèse Doctorat en médecine, Univ Grenoble, 9 oct 2012, disponible sur:  
[http://dumas.ccsd.cnrs.fr/docs/00/74/14/76/PDF/2012GRE15091\\_popier\\_marie\\_1\\_D\\_.pdf](http://dumas.ccsd.cnrs.fr/docs/00/74/14/76/PDF/2012GRE15091_popier_marie_1_D_.pdf)

[15] De Diego E, Gillet D, Mick G. Modèle organisationnel d'un programme d'éducation thérapeutique destiné aux patients migraineux en situation ou avec risque de chronicisation ou d'abus d'usage de traitements. *Douleur analg.* 2011; 24: 214-21

[16] Ollat H. Physiopathologie de la migraine. *Neuropsychiatrie : Tendances et débats.* 2004 ; 24: 31-39

[17] Géraud G. Physiopathologie de la migraine. *Douleur analg.* 2010; 23: 126-32

[18] Demarquay G. Physiopathologie de l'hypersensibilité intercritique aux odeurs dans la migraine. Thèse de doctorat de Neurosciences présentée le 2 avril 2008 devant l'Université Claude Bernard Lyon 1. disponible sur  
[http://www-crnl.univ-lyon1.fr/unite/equipe-00/Publications/DemarquayGenevieve\\_These.pdf](http://www-crnl.univ-lyon1.fr/unite/equipe-00/Publications/DemarquayGenevieve_These.pdf)

[19] Sarrouilhe D, Dejean C. La communication intercellulaire par l'intermédiaire des jonctions gap : un nouveau mécanisme dans la physiopathologie de la migraine avec aura. Applications thérapeutiques. *Pathologie Biologie*, 2012 [en ligne] disponible sur:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2012.04.002>

[20] Barone-Kaganas I. Migraine de l'adulte: Physiopathologie, clinique, diagnostic et traitement. *Forum Med Suisse.* 2006; 6: 668-73

[21] Marcus DA *et al.* *A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache.* *Cephalalgia.* 1997; 17:855-62

[22] Thomas J, Tomb E, Thomas E. La migraine, la comprendre et la guérir définitivement. *Heures de France*; 2006 :24-45

[23] Dessy C. *Migraine: de la pathophysiologie aux traitements* [en ligne] disponible sur:  
<http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2009-2010/Dessy/migraine-2009-2010.pdf> (consulté le 12 sept 2012)

[24] Géraud G. *La migraine, quels progrès en 20 ans?* [en ligne] disponible sur :  
[http://www.medecine.ups-tlse.fr/du\\_diu/fichiers/geraud/mig\\_prog\\_20ans.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/fichiers/geraud/mig_prog_20ans.pdf) (consulté le 9 oct 2012)

[25] Freilinger T, Antilla V, De Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt G *et al.* *Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura.* *Nature Genetics*, 2012; 44 (7) : 777-82

[26] Supiot F. La migraine en 2009: de la crise au traitement. *Revue Médicale Bruxelles*, 2009; 30: 399-403

[27] Laloux P. L'approche de la migraine en 2011. *Revue Médecine Générale.* 2011; 285: 272-77

- [28] Raccah-Tebeka B. Prise en charge de la migraine cataméniale. *La Lettre du Gynécologue*. 2012; 372-373: 27-30
- [29] Bouchareine A, Delfiner B. La classification IHS 2004: Quelles nouveautés? Quelle utilisation en pratique? *Neurologies*, 2004; 7:20-28
- [30] Ait-Kaci-Ahmed M. *Traitement actuel de la migraine* [en ligne] disponible sur : [sante.dz/jfmc-com/migraine.pdf](http://sante.dz/jfmc-com/migraine.pdf) (consulté le 10 oct 2012)
- [31] Echelle Visuelle Analogique [en ligne] disponible sur : [http://www.antalvite.fr/pdf/echelle\\_visuelle\\_analogique.pdf](http://www.antalvite.fr/pdf/echelle_visuelle_analogique.pdf)
- [32] Le Jeune C. Céphalées et migraine. *Annales d'Otolaryngologie et chirurgie cervicofaciale*, 2007; 124 (suppl 1), S45-S49
- [33] Ellrodt A, Garrigue B, Gueugniaud P.Y, Lapostolle F, Laribi S, Ricard A. *Céphalées aiguës et migraines chez l'adulte* [en ligne] disponible sur: [http://www.institut-upsa-douleur.org/Protected/UserFiles/IgwsIudV5/resources/Document/Nos\\_programmes/PROTAU/5-institut-upsa-douleur-urgences-protau-cephalees-aigues-migraines-adulte.pdf](http://www.institut-upsa-douleur.org/Protected/UserFiles/IgwsIudV5/resources/Document/Nos_programmes/PROTAU/5-institut-upsa-douleur-urgences-protau-cephalees-aigues-migraines-adulte.pdf) (consulté le 12 oct 2012 )
- [34] CHUPS. *Méningites infectieuses et méningoencéphalites chez l'adulte*. [en ligne] disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/courspolycopiesd1/cours7b.pdf> (consulté le 26 mars 2013)
- [35] CHUPS. *Céphalées : éléments déterminants pour le diagnostic* [en ligne] disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/diaporamas/cephalees/cephalees.pdf> (consulté le 26 mars 2013)
- [36] Jamin C, Le Jeune C. Migraine et Grossesse. *La Lettre du Neurologue*. 2002; 6 (Suppl 9): 6-8
- [37] Cahagne V. *Migraines, céphalées... et statut hormonal* [en ligne] disponible sur : <http://www.remaldo.org/documents/Migraines-cphales-et-statut-hormonal.pdf> (consulté le 13 mars 2013)
- [38] Massiou H. Migraine and pregnancy. *La Lettre du Gynécologue*, 2005 ; 304 : 17-19
- [39] Dubois S. La migraine au cours de la grossesse et de la ménopause. *Le Clinicien*, 2003 : 37-42
- [40] Géraud G, Recommandations thérapeutiques dans la migraine de l'adulte et de l'enfant. *EMC Neurologie*; 2005; 2 :223-31
- [41] Annequin D, Tournaire B. *Migraine et céphalées de l'enfant et de l'adolescent* [en ligne] disponible sur: <http://www.amiform.com/web/dpc-2012/migraine-enfant-et-ado/dr-annequin-et-tournaire.pdf> (consulté le 12 nov 2012)

- [42] AstraZeneca. *Migraine* [en ligne] disponible sur: [http://www.astrazeneca.fr/sante/migraine/migraine\\_definition.asp](http://www.astrazeneca.fr/sante/migraine/migraine_definition.asp) (consulté le 19 déc 2011)
- [43] Centre de la migraine de l'enfant. *Comment comprendre et traiter la migraine de l'enfant*. [en ligne] disponible sur : [http://www.migraine-enfant.org/0\\_accueil.htm](http://www.migraine-enfant.org/0_accueil.htm) (consulté le 13 mars 13)
- [44] CBIP, *Fiche « les antimigraineux »* [en ligne] disponible sur : [http://www.cbip.be/PDF/TFT/TF\\_MIG\\_Lng.pdf](http://www.cbip.be/PDF/TFT/TF_MIG_Lng.pdf) (consulté le 9 oct 2012 )
- [45] M. Winawer, R. Connors *et al.* *Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy*. *Epilepsia* ; 2013; 54 :288-295
- [46] L. Monassier. *Les antalgiques non-opiacées* . [en ligne] disponible sur : [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco\\_Chap21c-Antalgiques\\_non\\_opices2013v.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap21c-Antalgiques_non_opices2013v.pdf) (consulté le 2 mai 2013)
- [47] D. Barrière, C.Mallet, A. Eschalièr. Le paracétamol: de nouvelles cibles pour un vieux médicament. *La Lettre de l'Institut UPSA de la douleur* ; 2010 ; 33 :1-8
- [48] INAMI. *L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la migraine*. 2009, disponible sur: <http://www.inami.fgov.be/homefr.htm> (consulté le 10 déc 2012)
- [49] Géraud G. *Médicaments de la migraine*, 21ème forum de Ranguèil, 15 octobre 2009, disponible sur: [http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app\\_scom/scom\\_fichier/repertoire/091015141800.pdf](http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/091015141800.pdf)
- [50] Fondation Recherche Médicale. *Migraine : une maladie qui se soigne*. Paris, 2004, disponible sur : [http://www.frm.org/images/pdf/infos/frm\\_migraines.pdf](http://www.frm.org/images/pdf/infos/frm_migraines.pdf)
- [51] Pharmacomédicale. *Antimigraineux: points essentiels* [en ligne] disponible sur : <http://www.pharmacomedicale.org/site/template/FicheComplete.aspx?id=867&fi=0> (consulté le 13 oct 2012)
- [52] C. LeJeunne, D. Vital Durand. *Guide pratique des médicaments Dorosz 2012*, 31ème édition.
- [53] Vidal 2013
- [54] Santé24. *Patch contre la migraine !* [en ligne] disponible sur : <http://www.sante24.ma/medecine/actualite-medicale/neurologie/item/908-patch-contre-la-migraine.html> (consulté le 10 sept 2013)
- [55] *Magnesium, riboflavin, co-enzyme Q10 and migraine*. *Migraine News* ; 93:10-11
- [56] Eurékasanté. *Vitamine B2 (Riboflavine)* [en ligne] disponible sur : <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b2-riboflavine.html> (consulté le 29 oct 13)

[57] Sandor P.S, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D *et al.* *Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis : a randomized controlled trial.* Neurology 2005; 64:713-5

[58] Tsoumis M. Le lisinopril (Zestril) peut-il prévenir les migraines ? Le médecin du Québec ; 2003 ; 38(9) : 117-118

[59] Law M, Wald N, Morris J, Jordan R. *Headaches and the treatment of blood pressure : results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24000 participants.* Circulation ; 2005 ; 11,112 (15) : 2301-6

[60] Miles O, Krusz J-C. *Verapamil medication for migraine headaches prevention.* [en ligne] disponible sur: <http://migraine.com/migraine-treatment/verapamil-for-migraine-headaches-prevention/> (consulté le 10 nov 2013)

[61] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. *Traitement de la migraine chez la femme enceinte* [en ligne] disponible sur: <http://www.lecrat.org> (consulté le 15 sept 2013)

[62] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. *Migraine et allaitement.* [en ligne] disponible sur: <http://www.lecrat.org> (consulté le 15 sept 2013)

[63] ANSM. Thesaurus des Interactions Médicamenteuses [en ligne] disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/%28offset%29/0>

[64] HAS France. CCQ (Céphalées chroniques quotidiennes): Diagnostic, Rôle de l'abus médicamenteux, Prise en charge. 2004, disponible sur: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

[65] ANSM. Communication aux professionnels de santé concernant les restrictions d'indications des médicaments par voie orale contenant: dihydroergotamine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine-caféine, nicergoline. 2013, disponible sur <http://ansm.sante.fr>

[66] Article R.4235-48 du Code de Déontologie des Pharmaciens, section III, sous-section I.

[67] Migraine et homéopathie [en ligne], disponible sur: <http://www.homeophyto.com> (consulté le 13 oct 2012)

[68] Passeport santé. Pétasite [en ligne] disponible sur: [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=petasite\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=petasite_ps) (consulté le 27 janv 2014)

[69] Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM *et al.* *Petasites hybridus root is an effective preventive treatment for migraine.* Neurology. 2004 ; 63 : 2240-4

[70] Passeport santé. Grande Camomille [en ligne] disponible sur : [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=grande\\_camomille\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=grande_camomille_ps) (consulté le 27 janv 2014)

[71] Passeport santé. Biofeedback [en ligne] disponible sur : [http://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=biofeedback\\_th](http://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=biofeedback_th) (consulté le 26 mars 2013)

[72] Inserm. La migraine [en ligne] disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/la-migraine> (consulté le 3 déc 2013)

[73] Cefaly [en ligne] disponible sur: <http://www.cefaly.com> (consulté le 11 janv 2014)

[74] <http://news.health.com/2010/03/04/tms-migraines/>

[75] Lantéri-Minet M. *What's new in the migraine attack treatment*. Revue Neurologique, 2013; 169 : 436-41.

[76] Eustache I. *La neurostimulation, un espoir pour les migraineux?* [en ligne] disponible sur: <http://www.e-sante.fr/neurostimulation-espoir-pour-migraineux/actualite/1126> (consulté le 25 nov 2012)

[77] Bui A, Valade D. Traitement de la migraine par acupuncture à l'hôpital Lariboisière (Centre Urgences Céphalées), Acupuncture et *moxibustion*. 2002; 1(1-2): 33-37

[78] Faure S. La fin du monopole des triptans dans la migraine? Actualités Pharmaceutiques, 2009; 48(486): 7-8

[79] INESS. *Avis au ministre: BOTOX :avis de refus-valeur thérapeutique* [en ligne] disponible sur: <http://www.inesss.qc.ca/>

[80] ANSM. *Retrait de l'autorisation de mise sur le marché du Vidora 25 mg*. [en ligne] disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Retrait-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-du-Vidora-25-mg-indoramine-Point-d-information> (consulté le 01 mars 2014)

[81] ANSM. *Retrait des médicaments à bases de dihydroergotamine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine, et nicergoline*. [en ligne] disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Medicaments-a-base-de-dihydroergotamine-dihydroergocristine-dihydroergocryptine-cafeine-et-nicergoline-Rappel-de-lots> (consulté le 01 mars 2014)

[82] Eureka Santé. *Phapax*, [en ligne] disponible sur: <http://www.eureka-sante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-ophapa01-PHAPAX.html> (consulté le 01 mars 2014)



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : KERROU Anissa

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 23 05 2014 à 17 h 30 Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller de thèse:

Nom : BRUNET

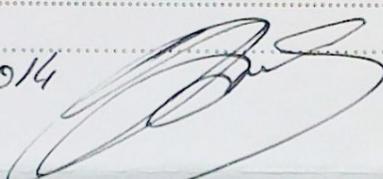
Prénom: Claude

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : le 28/02/2014

Signature: 

Avis du Président de Jury

Nom : BRUNET

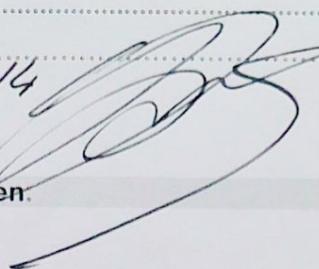
Prénom: Claude

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

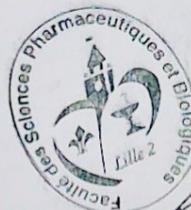
Date : le 28/02/2014

Signature: 

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable



Le Doyen

  
L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2013/2014

**Nom : KERROU**  
**Prénom : Anissa**

**Titre de la thèse : Prise en charge thérapeutique d'une pathologie sous-estimée : la migraine.**

**Mots-clés : Migraine adulte, migraine enfant, migraine femme enceinte, épidémiologie, physiopathologie, impact socio-économique, diagnostic, tableaux cliniques, traitements, perspectives thérapeutiques, rôle du pharmacien.**

---

**Résumé :** La migraine est une pathologie qui touche près de 10 millions de Français. Souvent confondue avec un simple mal de tête, elle est fortement sous-estimée. Pourtant, sa répercussion sur le quotidien des migraineux est bien plus importante qu'on ne peut le penser. Les tableaux cliniques sont très variés selon que l'on ait affaire à une migraine sans aura ou avec aura ; néanmoins, le diagnostic est généralement assez facile et repose majoritairement sur la clinique. Il s'agit d'une pathologie au mécanisme complexe, mais pour laquelle on dispose d'un large arsenal thérapeutique. Malgré cela, la migraine reste l'une des pathologies les moins bien traitées en France, probablement en raison du faible nombre de consultations médicales à ce sujet.

Le pharmacien d'officine a un rôle clé à jouer dans la prise en charge des patients migraineux, non seulement parce qu'il prodigue des conseils permettant le bon usage des médicaments et l'éviction ou l'atténuation des crises migraineuses, mais également parce qu'il apporte un soutien psychologique nécessaire à ces patients ayant l'impression de ne plus pouvoir échapper à la migraine...

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur BRUNET Claude, Professeur de Pharmacologie, Praticien Hospitalier- Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille- GH LOOS-HAUBOURDIN.

**Assesseur(s) :** Monsieur KAMBIA Kpakpaga Nicolas, Maître de conférences en Pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Membre(s) extérieur(s) :** Mademoiselle NGUYEN Tuyet, Docteur en pharmacie, Pharmacie Saint Christophe à Tourcoing.