

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 5 avril 2019
Par M. CATTEAU Alexandre**

**Migraine et innovations thérapeutiques.
Place du pharmacien d'officine**

Membres du jury :

Président : Monsieur Bernard GRESSIER, professeur de pharmacie clinique,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Praticien hospitalier,
Centre hospitalier d'Armentières

Directeur, conseiller de thèse : Madame Hélène CARRIÉ, Maître de conférences
universitaires, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) : Monsieur Thibaut CARPENTIER, Docteur en pharmacie, Wattrelos



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie

M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie

Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie
-----	-------	---------	--------------

Faculté de Pharmacie 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

À Madame Hélène CARRIÉ, pour votre entière disponibilité du début à la fin de ce travail, pour vos excellents conseils et votre gentillesse. Veuillez trouver au travers de ce travail, l'expression de mon profond respect.

À Monsieur Bernard GRESSIER, je tiens à vous remercier pour avoir accepté de faire partie de mon jury et d'évaluer mon travail. Je tiens également à vous remercier pour vos enseignements durant ces années passées.

À Monsieur Thibaut CARPENTIER, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je tiens aussi à vous remercier pour m'avoir fait confiance, pour m'avoir permis de faire mes premiers pas dans votre pharmacie et pour ces mois passés à collaborer ensemble.

À ma famille, pour votre soutien durant toutes ces années d'étude mais aussi pour votre amour et votre éducation.

À mes grands-parents, pour tout ce que vous avez fait pour moi et pour m'avoir permis d'être celui que je suis devenu aujourd'hui. Ce travail vous est entièrement dédié. J'espère que vous êtes fiers de moi.

À mes amis, pour tous les bons moments passés ensemble, pour votre soutien et votre écoute.

Aux pharmas, pour tous ces moments passés à réviser ensemble durant de longues heures. Sans vous les TP et les heures passées à réviser n'auraient pas eu la même saveur.

À mes collègues, à tous les pharmaciens et les nombreuses préparatrices que j'ai croisé durant mon cursus, pour m'avoir appris énormément de choses sur le métier, tant sur la théorie que sur l'exercice de la profession.

À tous ceux dont j'ai croisé le chemin et dont j'ai oublié de citer le nom...

ABRÉVIATIONS

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT : Alanine amino-transférase
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ATP : Adénosine triphosphate
AVC : Accident vasculaire cérébral
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CCQ: Céphalée chronique quotidienne
CGRP: calcitonin gene-related peptide
CM : Chronic migraine
COX: cyclo-oxygénase
CRH: Cortico releasing hormone
CRLR: Calcitonin receptor-like receptor
DCE: Depression corticale envahissante
EI: Effet indésirable
EM : Episodic migraine
FDA: Food and drug administration
FSH: follicule stimulating hormone
GABA: acide gamma-aminobutyrique
GWAS : Genome-wide association study
HTA : Hypertension artérielle
IDM : Infarctus du myocarde
IRA: Insuffisance rénale aigue
LH: Luteinizing hormone
MAA: Migraine avec aura
MSA : Migraine sans aura
MSG: Glutamate monosodique
NAPQI : N-acetyl-p-benzo-quinone-imine
NMDA : acide N-dimethyl-D-aspartique
PAS : Pression artérielle systolique
PW : Polygone de Willis
RCP : Receptor component protein
SC: Sous-cutanée
SNC : Système nerveux central
SNP : Single-nucleotide polymorphism
TEP : Tomographie par émission de positons
TG : Trigeminal ganglion
THS : Traitement hormonal substitutif
TNC : Trigeminal nucleus caudalis

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. POURCENTAGE D'INDIVIDUS ATTEINTS DE MIGRAINE SELON LE SEXE ET L'ETHNIE ⁽²⁾	16
FIGURE 2. COUT ANNUEL MOYEN D'UN PATIENT SOUFFRANT DE MIGRAINE EN EUROPE DE L'OUEST ET AMERIQUE DU NORD ⁽⁵⁾	17
FIGURE 3. STRUCTURE CHIMIQUE DE LA TYRAMINE	20
FIGURE 4. STRUCTURE CHIMIQUE DU MSG	21
FIGURE 5. REPARTITION DES SYMPTOMES PREMONITOIRES OBSERVES CHEZ AU MOINS 25% DES INDIVIDUS. ■ : 3 CRISES SUR 3 – ■ : 2 CRISES SUR 3 ⁽¹⁷⁾	22
FIGURE 6. CORRELATION ENTRE LA PREVALENCE DES MIGRAINES ET L'AGE CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES ⁽²⁰⁾	23
FIGURE 7. LIEN ENTRE SURVENUE DES MIGRAINES ET CYCLE MENSTRUEL ⁽²⁰⁾	23
FIGURE 8. SCHEMA D'UN FORAMEN OVALE PERMEABLE	24
FIGURE 9. SCHEMA DU POLYGONE DE WILLIS	25
FIGURE 10. IMAGERIE CEREBRALE D'UN SYNDROME D'ARNOLD CHIARI	26
FIGURE 11. ANATOMIE GENERALE DU CERVEAU ⁽²⁴⁾	28
FIGURE 12. SCHEMA DE LA MOELLE SPINALE ⁽²⁵⁾	29
FIGURE 13. SCHEMA DU NERF TRIJUMEAU ⁽²⁷⁾	31
FIGURE 14. SCHEMA SIMPLIFIE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MIGRAINE ⁽²⁸⁾	31
FIGURE 15. TRANSMISSION DE LA DOULEUR PAR LE NOYAU DU TRIJUMEAUX ⁽³⁰⁾	32
FIGURE 16. SCHEMA DES SITES DE SIGNALISATION DU CGRP DANS LE SYSTEME TRIGEMINAL ⁽³¹⁾	33
FIGURE 17. LE RECEPTEUR CRLR A LA CALCITONINE ⁽³⁰⁾	33
FIGURE 18. SCHEMA DU METABOLISME CEREBRAL DE LA TYROSINE ⁽³³⁾	35
FIGURE 19. DEROULEMENT D'UNE CRISE DE MIGRAINE ⁽³⁸⁾	37
FIGURE 20. CRITERES DIAGNOSTICS DE LA MIGRAINE AVEC AURA ⁽³⁹⁾	38
FIGURE 21. CRITERES DIAGNOSTICS DE LA MIGRAINE SANS AURA ⁽³⁹⁾	38
FIGURE 22. COMMENT DISTINGUER MIGRAINE ET CEPHALEES DE TENSION SELON L'IHS ⁽³⁹⁾	39
FIGURE 23. DIFFERENTS MODES D'EVOLUTION VERS LA CCQ ⁽⁴¹⁾	40
FIGURE 24. REGULARITE NECESSAIRE A L'APPARITION DE CCQ DANS LA PRISE DE TRAITEMENT DE LA CRISE ⁽⁴²⁾	41
FIGURE 25. PRISE EN CHARGE DE LA CRISE DE MIGRAINE ⁽⁴⁵⁾	44
FIGURE 26. STRUCTURE CHIMIQUE DU METOPROLOL	45
FIGURE 27. STRUCTURE CHIMIQUE DU PROPRANOLOL	45
FIGURE 28. STRUCTURE CHIMIQUE DU TOPIRAMATE	46
FIGURE 29. STRUCTURE CHIMIQUE DE L'AMITRIPTYLINE	48
FIGURE 30. STRUCTURE CHIMIQUE DU PIZOTIFENE	49
FIGURE 31. STRUCTURE CHIMIQUE DE L'OXETORONE	49
FIGURE 32. STRUCTURE CHIMIQUE DE LA FLUNARIZINE	50
FIGURE 33. MELATONINE VS. PLACEBO ⁽⁵⁰⁾	51
FIGURE 34. MELATONINE + PROPRANOLOL VS. PLACEBO + PROPRANOLOL ⁽⁵⁰⁾	51
FIGURE 35. STRUCTURE CHIMIQUE DU PARACETAMOL	52
FIGURE 36. STRUCTURE CHIMIQUE DU TRAMADOL	53
FIGURE 37. STRUCTURE CHIMIQUE DE LA DIHYDROERGOTAMINE	54
FIGURE 38. STRUCTURE CHIMIQUE DU ZOLMITRIPTAN	55
FIGURE 39. STRUCTURE CHIMIQUE DU SUMATRIPTAN	56
FIGURE 40. STRUCTURE CHIMIQUE DU TELCAGEPANT	59
FIGURE 41. STRUCTURE CHIMIQUE DE L'OLCEGEPANT	59
FIGURE 42. STRUCTURE CHIMIQUE DE L'UBROGEPANT	60
FIGURE 43. SCHEMA GENERAL D'UNE IGG ⁽⁵⁶⁾	62
FIGURE 44. PROPORTION DES PATIENTS AVEC >50% DE REDUCTION DE JOUR DE MIGRAINE DANS LA SEMAINE PENDANT LE PREMIER MOIS DANS LES MIGRAINES EPISODIQUES (A) ET LES MIGRAINES CHRONIQUES (B) ⁽⁵⁷⁾	64
FIGURE 45. LIEN ENTRE ERENUMAB, TRIPTAN ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE ⁽⁵²⁾	65
FIGURE 46. PARTIES AERIENNES DE LA GRANDE CAMOMILLE	72
FIGURE 47. FEUILLES DE SALIX ALBA	73
FIGURE 48. LA REINE DES PRES	73
FIGURE 49. STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CAFEINE	74
FIGURE 50. POURCENTAGE DE CRISES DONT L'INTENSITE DIMINUE D'AU MOINS 50 %, UNE HEURE APRES LE TRAITEMENT DE CRISE ⁽⁶⁰⁾	75
FIGURE 51. NOMBRE DE CRISES PAR MOIS ⁽⁶²⁾	75
FIGURE 52. LIEU D'APPLICATION DU GAMMACORE ⁽⁶⁴⁾	77

FIGURE 53. SCHEMA D'UTILISATION RECOMMANDE POUR UNE MIGRAINE EPISODIQUE ⁽⁶⁴⁾	77
FIGURE 54. SCHEMA RECOMMANDE POUR LE TRAITEMENT D'UNE MIGRAINE ⁽⁶⁴⁾	77
FIGURE 55. SCHEMA DE L'AUTOINJECTEUR AIMOVIG ⁽⁶⁵⁾	79

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Échelle HIT-6

Annexe 2 : Agenda des crises

SOMMAIRE

I. Épidémiologie, étiologies et impact psycho-social de la migraine	16
a. Prévalence	16
b. Impact socio-économique	17
c. Les facteurs de risque mis en cause dans la migraine	18
1. L'hérédité	18
i. La migraine monogénique	18
▪ Les gènes FHM (<i>CACNA1A</i> , <i>ATP1A2</i> et <i>SCN1A</i>)	18
▪ Le gène MTHFR	18
ii. La migraine multigénique	18
2. Stress et environnement	19
i. Le stress : facteur déclenchant de la crise	19
ii. Le stress : passage vers la chronicité	19
3. L'alimentation	20
i. Un sujet encore mal connu	20
ii. La tyramine	20
iii. Le glutamate monosodique (MSG)	21
4. Les hormones	21
i. Une origine hypothalamique	21
ii. Les hormones sexuelles féminines	23
iii. L'obésité	24
5. Les malformations congénitales	24
i. Foramen ovale perméable	24
ii. Polygone de Willis incomplet	24
iii. Syndrome d'Arnold Chiari	25
II. Physiopathologie, clinique et traitements de la crise migraineuse	28
a. Quelques rappels anatomiques	28
i. L'encéphale	28
ii. Le cortex cérébral	28
iii. Le cervelet	29
iv. La moelle spinale	29
b. Mécanismes physiopathologiques de la migraine	30
1. La théorie neurovasculaire	30
2. L'activation du système trigéminovasculaire	31
3. Les neuromédiateurs impliqués dans la migraine	32
i. Le calcitonin gene-related peptide (CGRP)	32
ii. La sérotonine	34
iii. La noradrénaline	34
c. Clinique	35
1. Les différentes phases de la crise	35
i. Le prodrome	35
ii. L'aura	36
iii. La phase algique	36
iv. Le postdrome	36
2. La migraine avec aura (MAA)	37
3. La migraine sans aura (MSA)	37
4. Le diagnostic clinique	38
5. Le diagnostic différentiel	38
6. La migraine cataméniale	39

7.	La céphalée chronique par abus médicamenteux	40
8.	L'évaluation du handicap	41
9.	Place des examens complémentaires	42
d.	Les traitements de la migraine	42
1.	Les stratégies thérapeutiques	42
i.	Le traitement de fond	42
ii.	Le traitement de la crise	44
2.	Les traitements prophylactiques	45
i.	Les β -bloquants	45
ii.	Les anti-épileptiques	46
iii.	Les antidépresseurs tricycliques	47
iv.	Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	48
v.	Les anti-sérotoninergiques	48
vi.	Les antagonistes calciques	50
vii.	La mélatonine	50
3.	Les traitements de la crise	52
i.	Les traitements symptomatiques	52
ii.	Les triptans	54
iii.	Imigrane® spray nasal	55
III.	Innovations thérapeutiques et pistes pharmacologiques	58
a.	Les gépants	58
1.	Pharmacodynamie	58
2.	Telcagepant	58
3.	Olcegepant	59
4.	Ubrogepant et rimegepant	59
b.	Les médicaments biologiques	61
1.	Définition	61
c.	Les anti-CGRP	61
1.	Pharmacodynamie	61
2.	Une nécessité de développer de nouvelles molécules	62
d.	L'erenumab-aooe	62
1.	La composition physico-chimique	62
2.	Développement	63
3.	Efficacité et sécurité	64
e.	Quelques molécules en voie de développement	66
1.	Fremanezumab-vfrm	66
2.	Galcanezumab	66
3.	Eptinezumab	66
4.	Quelques limites	68
IV.	Les traitements non pharmacologiques	70
a.	L'homéopathie	70
1.	La prise en charge chez l'adulte	70
2.	La prise en charge en pédiatrie	71
b.	La phytothérapie	72
1.	La grande camomille (<i>Tanacetum parthenium</i>)	72
2.	L'écorce de saule blanc (<i>Salix alba</i>)	73
3.	La reine des prés (<i>Filipendula ulmaria</i>)	73
4.	La caféine	74
c.	L'aromathérapie	74
d.	L'oligothérapie	74

e. Les thérapies cognitivo-comportementales	74
1. L'hypnose	74
2. L'acupuncture	75
3. L'ostéopathie	75
f. Les dispositifs médicaux	76
1. Cefaly®	76
2. GammaCore®	76
V. Pharmacien et prise en charge de la migraine à l'officine	78
a. Nouvelles thérapeutiques et prise en charge pharmaceutique	78
1. Conservation et distribution des produits	78
2. Pharmacovigilance	78
3. Éducation thérapeutique	78
b. Cas pratique	80

I. Épidémiologie, étiologies et impact psycho-social de la migraine

a. Prévalence

Le terme de migraine est sujet à discussion, mais il correspond à une douleur localisée, la plupart du temps, au niveau des tempes, de manière unilatérale, survenant par crise d'installation progressive et avec une durée variable.

La migraine définit par une douleur pulsatile, une sensation d'écrasement dont l'intensité varie avec certains facteurs comme l'activité physique par exemple.

Cette douleur peut également être associée à d'autres symptômes tels que nausées, vomissements, phono- et/ou photophobie selon les individus.⁽¹⁾

La migraine est une pathologie qui affecte environ 15% de la population mondiale. C'est une pathologie à large prédominance féminine puisqu'elle touche trois femmes (18%) pour un homme (6%) ainsi que 5% des enfants avant la puberté.

En France, ce sont entre 7 et 8 millions de personnes qui en souffrent, dont ¾ sont des femmes.

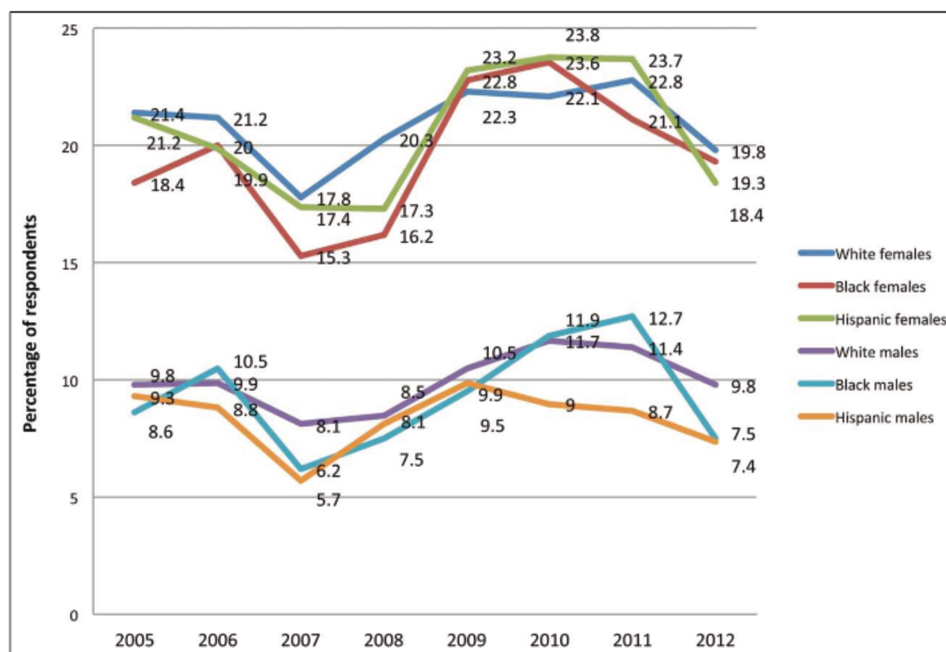


Figure 1. Pourcentage d'individus atteints de migraine selon le sexe et l'ethnie⁽²⁾

Sur la figure 1, il est clair que les femmes sont beaucoup plus atteintes que les hommes. En revanche, toutes les ethnies sont touchées de la même manière, puisqu'évoluant avec la même tendance entre 2005 et 2012.

Ce sont très souvent de jeunes adultes qui sont touchés, aux alentours de 30-40 ans, mais la maladie peut persister au-delà. Chez la femme, la migraine décroît énormément à partir de la période post-ménopausique.⁽³⁾

Il est à noter que chez les enfants, les crises auront des signes et des caractéristiques différents de chez l'adulte.

b. Impact socio-économique

À travers un certain nombre d'études américaines on remarque que la prévalence de la migraine augmente à mesure que le niveau social et d'éducation diminue. Ainsi, deux hypothèses sont émises : la sélection sociale et la crise sociale.⁽⁴⁾

- La sélection sociale est l'hypothèse selon laquelle une maladie chronique et invalidante de ce type, peut entraîner un déclin du statut social car l'individu sera potentiellement sujet à une moins bonne réussite durant ses études et dans sa vie professionnelle notamment de par une augmentation possible de l'absentéisme et/ou une moins bonne concentration.
- La crise sociale est l'hypothèse selon laquelle un niveau social inférieur peut engendrer un niveau de stress supérieur et donc entraîner une augmentation de certains médiateurs qui pourrait jouer un rôle dans la fréquence, la durée et l'intensité des crises migraineuses.

Concernant l'impact économique de cette pathologie, il est non négligeable et représente un coût important pour la société.

En France, un patient atteint de crises de migraine épisodiques représente en moyenne un coût de plus de 488€ par an.

Un patient souffrant de migraine chronique, c'est à dire dont la crise a une durée supérieure ou égale à 15 jours par mois, représenterait un coût moyen de 1 579€ par an.

Table 1 Mean total annual costs per individuals by migraine group (EM and CM) estimated in IBMS for Western Europe [20**] and North America [19**]

	WESTERN EUROPE										NORTH AMERICA			
	UK		France		Germany		Italy		Spain		Canada		USA	
	EM	CM	EM	CM	EM	CM	EM	CM	EM	CM	EM	CM	EM	CM
HPv	€335.52	€768.60	€103.36	€486.96	€170.56	€569.16	€112.44	€358.68	€194.52	€587.20	\$113.0	\$506.9	\$178.0	\$498.4
Hosp/EDv	€92.36	€951.56	€34.40	€1.72	€127.68	€278.12	€130.88	€488.20	€427.76	€825.64	\$191.6	\$312.5	\$187.2	\$586.7
Proc.	€230.40	€1,517.16	€74.44	€273.16	€193.56	€328.52	€159.60	€521.32	€298.12	€632.68	\$124.0	\$291.8	\$127.3	\$557.1
Med.	€208.28	€481.12	€274.08	€835.16	€204.32	€319.40	€425.60	€1,279.92	€172.08	€624.28	\$257.9	\$772	\$1,040.4	\$3,002.4
Total	€866.56	€3,718.44	€488.28	€1,579.00	€696.12	€1,495.20	€828.52	€2,648.12	€1,092.48	€2,669.80	\$687	\$1,883	\$1,533	\$4,144

HPv: Health care provider visits / Hosp/EDv: Hospitalizations/ED visits / Proc.: Procedures / Med.: Medications

Figure 2. Coût annuel moyen d'un patient souffrant de migraine en Europe de l'Ouest et Amérique du Nord⁽⁵⁾

Si l'on multiplie ces coûts aux 7 à 8 millions de personnes souffrant de migraines chroniques ou épisodiques en France, cela représenterait un budget annuel de plusieurs millions d'euros.⁽⁵⁾

c. Les facteurs de risque mis en cause dans la migraine

1. L'hérédité

La migraine est une pathologie à composante génétique. En effet, plusieurs cas dans une même famille ont été mis en évidence, et cela a été démontré plus tard avec l'étude de jumeaux atteints tous deux d'épisodes migraineux.⁽⁶⁾

i. La migraine monogénique

- Les gènes FHM (*CACNA1A*, *ATP1A2* et *SCN1A*)

Impliqués dans les migraines avec aura, ces gènes codent tous pour des protéines qui affectent les transports ioniques et, plus précisément, pour des canaux Na^+/K^+ ATPase voltages-dépendants et des canaux calciques voltages-dépendant au niveau central. Leur surexpression entraîne une augmentation de la neurotransmission glutamatergique conduisant à une hyperexcitabilité neuronale.

Le gène FHM1 situé sur le locus 19p13 code pour la sous-unité α_{1A} du canal calcique voltage dépendant neuronal.

Le gène FHM2 situé sur le locus 1q21-23 code pour la sous-unité α_2 de la pompe Na^+/K^+ ATPase.

Le gène FHM3 situé sur le locus 2q24 code pour le canal sodium voltage dépendant.

Ainsi, une mutation sur un ou plusieurs de ces gènes entraîne un dysfonctionnement dans l'équilibre et les transports ioniques neuronaux, augmentant ainsi l'excitabilité neuronale et causant une crise migraineuse.⁽⁷⁾

- Le gène MTHFR

Certaines études ont montré que ce gène, codant pour une enzyme, qui intervient dans le métabolisme de l'homocystéine et des folates, joue un rôle dans l'apparition de migraines. En effet, il existe une association entre l'allèle T de ce gène et la survenue de migraines avec aura (MA).⁽⁷⁾

ii. La migraine multigénique

D'autres gènes ont également été mis en évidence dans l'apparition de migraines par la technique GWAS (Genome-wide association study). Il s'agit d'une méthode d'étude permettant de corrélérer les polymorphismes génétiques (souvent les SNP) avec le phénotype.⁽⁸⁾

2. Stress et environnement

i. Le stress : facteur déclenchant de la crise

Depuis plusieurs décennies, le stress a toujours été placé comme élément causal numéro un du déclenchement de la crise migraineuse. Ceci car l'incidence de cette pathologie est plus élevée chez les individus qui présentent un taux de stress élevé.⁽⁹⁾

Afin de mieux comprendre la relation entre stress et migraine, Schoonman et collaborateurs ont réalisé une étude prospective menée chez 17 patients migraineux. Deux paramètres ont été relevés de manière quotidienne chez ces patients : leur taux de cortisol salivaire ainsi que leur niveau de stress perçu, ce dernier devant être rapporté sur une échelle de x à y.⁽⁹⁾

Une analyse post-hoc des résultats de cette étude a montré que le sous-groupe de personnes qui attribuent leur crise migraineuse au stress, avait une augmentation de ce stress les jours précédents celle-ci.

Il est aussi intéressant de noter que la chronologie la plus retrouvée n'est pas, contrairement à ce qui aurait pu être attendu, une survenue de la crise lors de la phase de stress mais une apparition lors de la phase de relaxation post-stress.⁽¹⁰⁾

La relation entre stress et survenue d'une crise migraineuse peut avoir plusieurs origines :

- Chez les enfants migraineux, le tonus noradrénergique après un stimulus émotionnel est plus important que chez les enfants non migraineux. De plus, la phase de récupération et de retour à la normale est plus longue chez ces derniers⁽¹¹⁾
- Le stress peut activer une hormone : la Cortico-Releasing Hormone (CRH), capable de provoquer la dégranulation des mastocytes, libérant du glutamate et de l'histamine, excitant ainsi les terminaisons nerveuses du nerf trijumeau.⁽¹²⁾
- Le stress peut également modifier la concentration synaptique en neurotransmetteurs abaissant ainsi le seuil de déclenchement de la dépression corticale envahissante (DCE) qui se traduit par une baisse de l'activité neuronale et donc une baisse du métabolisme.⁽¹³⁾
- Le stress chronique activerait également le système immunitaire entraînant ainsi la libération de médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF et IL1/IL6.⁽¹³⁾

ii. Le stress : passage vers la chronicité

Les causes principales amenant le ou la patient(e) vers des céphalalgies chroniques sont : la surconsommation médicamenteuse, en particulier d'antalgiques, ainsi que la fréquence des crises.⁽¹⁴⁾

Cependant, le stress peut également augmenter la fréquence des crises migraineuses, jusqu'à arriver à la chronicité. En effet, il a été démontré que la fréquence des événements de vie

stressant mineurs, dits « tracas quotidiens », est directement corrélée à la fréquence des céphalées.⁽¹⁴⁾

3. L'alimentation

i. Un sujet encore mal connu

L'alimentation comme facteur déclenchant de la crise migraineuse est un sujet encore actuellement très controversé.

Cependant, certains aliments et boissons ont été mis en cause par des personnes souffrant de migraines, à savoir le chocolat, les noix, les glaces, les tomates, le café ou encore les différents alcools.

Des constituants chimiques particuliers ont ainsi été mis en cause tels que la tyramine, le glutamate monosodique, ou encore la caféine.⁽¹⁵⁾

ii. La tyramine

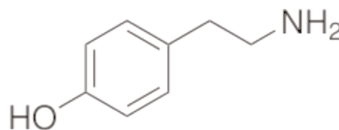


Figure 3. Structure chimique de la tyramine

La tyramine est une molécule de type amino phénol retrouvée principalement dans les fromages et le chocolat. Il s'agit d'un composé organique capable notamment d'augmenter la pression artérielle.

Une étude effectuée par Medina et collaborateurs en 1978 proposait d'étudier l'impact de l'alimentation, et notamment d'une alimentation riche en tyramine, sur l'occurrence et la sévérité des crises migraineuses. Pour cela 24 patients migraineux avaient été recrutés et répartis en 3 groupes :

Le premier groupe recevait une alimentation composée exclusivement d'aliments contenant de la tyramine, le deuxième groupe une alimentation dépourvue de tyramine et le dernier groupe pouvait se nourrir et boire ce qu'il désirait. Chaque groupe devait suivre son régime sur une durée de 18 semaines.

Les résultats obtenus lors de cette étude ont montré qu'il n'était pas possible de mettre en évidence un impact significatif des différents régimes alimentaires sur la fréquence et l'intensité des crises migraineuses chez les patients observés. Il semblerait, cependant, que certains aliments tels que l'alcool, le chocolat et le jeûne accélèrent la survenue des crises.⁽¹⁶⁾

iii. *Le glutamate monosodique (MSG)*

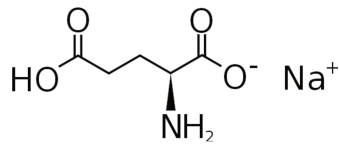


Figure 4. Structure chimique du MSG

Le MSG est un composé ajouté aux aliments afin d'en potentialiser la saveur, surtout utilisé dans les aliments surgelés.

De la même manière que pour la tyramine, peu de lien ont été mis en évidence entre ingestion de MSG et survenue d'une crise migraineuse.

Une récente revue des études menées afin de déterminer l'implication du MSG dans la survenue des crises de migraine n'a pas permis d'établir un lien de causalité.

En effet, deux sous-groupes ont été formés, au sein du premier, les individus ingéraient des aliments contenant du MSG et dans l'autre sous-groupe, le MSG était dissous sous forme liquide.

Au sein de ce second sous-groupe, quatre des cinq études ont provoqué des maux de tête.

Peu de preuves ont été trouvées mettant en lien la présence de MSG dans la nourriture et la survenue d'une crise de migraine. Cependant, l'absorption du bol alimentaire en même temps que le MSG pourrait avoir un effet sur l'absorption de ce dernier.

De plus, à forte concentration le MSG possède une saveur particulière pouvant être reconnue par les individus, ce qui ajoute une composante psychologique qui peut biaiser l'expérimentation.⁽¹⁵⁾

4. Les hormones

i. *Une origine hypothalamique*

Une étude s'intéressant aux prodromes et signes survenant 24h avant la crise migraineuse met en considération 100 migraineux durant 3 crises. Sur ces 100 patients, 84 ont perçu l'arrivée de la crise grâce à la présence de symptômes prémonitoires, 1 à 24h avant la survenue de la crise.⁽¹⁷⁾

Ces prodromes ont davantage été retrouvés chez les patients souffrant de migraines avec aura.

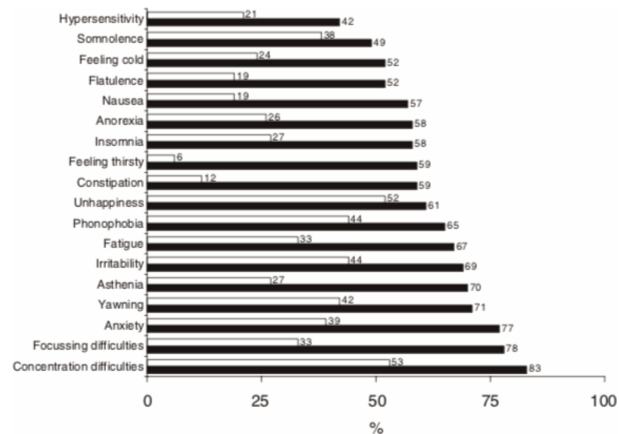


Figure 5. Répartition des symptômes prémonitoires observés chez au moins 25% des individus. ■ : 3 crises sur 3 – ■ : 2 crises sur 3⁽¹⁷⁾

Ces symptômes, dont la majorité des individus en sont atteints, laisse penser à une origine centrale et plus précisément hypothalamique. Ils pourraient être causés par différents facteurs tels que la fatigue, la faim, la soif, les bâillements, l’anxiété, ou encore la phonophobie.

Une étude réalisée par Denuelle et collaborateurs sur une cohorte de sept patients sous TEP a permis de montrer une activation de l’hypothalamus, activation qui a lieu uniquement lorsqu’il y a présence de douleur.

Lors de l’étude, les auteurs ont également mis en évidence que cette activation perdurait malgré la disparition de la douleur sous sumatriptan SC. Ce qui explique pourquoi la douleur est capable de refaire surface une fois le triptan éliminé.

L’hypothalamus est une glande très largement impliquée dans la nociception. Une malformation, un dérèglement, pourrait être à l’origine d’un effet pro-nociceptif notamment sur le complexe trigéminal.⁽¹⁸⁾

L’hypothalamus est également la seule glande du corps humain, capable de synthétiser la production des orexines A et B, deux neuropeptides impliqués dans les cycles du sommeil, or la migraine est un phénomène périodique, évoluant sous l’influence du rythme circadien.

De plus, une anomalie de la sécrétion de certaines hormones hypothalamique a été mis en évidence chez de patients atteints de migraines chroniques :

- Le pic de prolactine survenant durant la nuit est beaucoup moins marqué chez ces derniers
- En revanche, il existe une augmentation de la concentration de cortisol
- Un pic de mélatonine plus tardif avec des concentrations plus faible que dans le groupe témoin.⁽¹⁹⁾

ii. Les hormones sexuelles féminines

Jusqu'à l'arrivée de la puberté, la migraine a un taux de prévalence équivalente chez les garçons et chez les filles. En revanche, après la puberté on remarque une augmentation de ce taux d'un facteur trois chez les femmes.⁽²⁰⁾

Lors de l'installation de la ménopause chez la femme, il existe un bouleversement hormonal important.

Divers symptômes tels que bouffées vasomotrices, irritabilité, troubles de l'humeur, sécheresse vaginale peuvent apparaître. Alors que les patientes atteintes de migraines en sont beaucoup moins touchées.

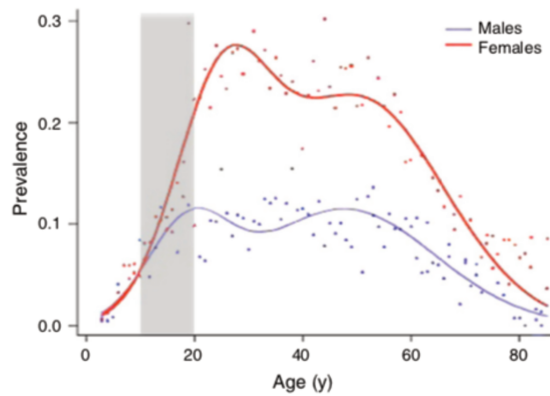


Figure 6. Corrélation entre la prévalence des migraines et l'âge chez les hommes et les femmes⁽²⁰⁾

L'hormone LHRH est une hormone d'origine hypothalamique qui contrôle la synthèse et la sécrétion des hormones sexuelles féminines à savoir la LH (*luteinizing hormone*) et la FSH (*follicle stimulating hormone*).

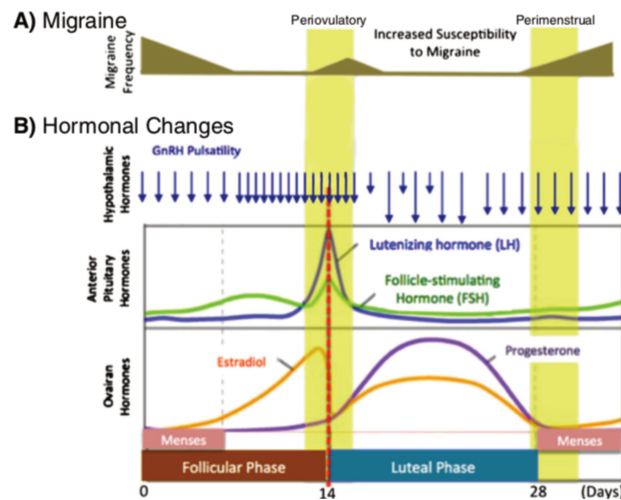


Figure 7. Lien entre survenue des migraines et cycle menstruel⁽²⁰⁾

Ces hormones régulent *via* un *biofeedback* négatif la libération d'œstrogènes et de progestérone chez la femme, qui vont avoir un rôle dans la survenue de crise migraineuse.

iii. *L'obésité*

L'obésité, par le biais de l'action de certaines hormones synthétisées par le tissu graisseux, augmente la synthèse de certaines interleukines, dont certains médiateurs tels que le CGRP (calcitonin gene-related peptide) qui joueraient un rôle dans la sévérité, et la fréquence des crises de migraine.⁽¹⁸⁾

5. Les malformations congénitales

i. *Foramen ovale perméable*

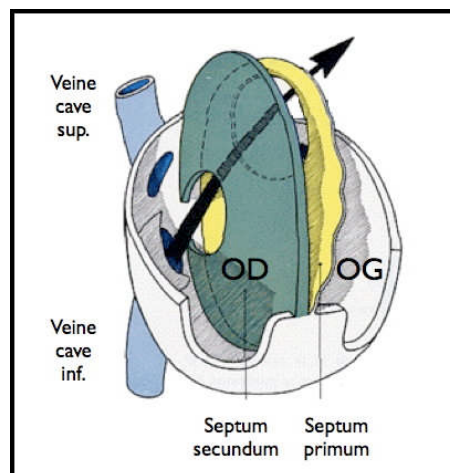


Figure 8. Schéma d'un foramen ovale perméable

Le foramen ovale perméable est une malformation congénitale du cœur touchant le septum qui sépare les deux oreillettes, gauche et droite. Il s'agit d'une communication utile durant la vie fœtale, permettant de shunter la circulation pulmonaire, qui disparaît lors de la première inspiration.

Cette malformation est asymptomatique et n'engendre aucun souci de santé, sauf en cas de formation d'un caillot sanguin.

Plusieurs études ont montré une corrélation entre survenue de crises de migraine et présence d'un foramen ovale perméable.⁽²¹⁾

ii. *Polygone de Willis incomplet*

Nous savons que dans la migraine il existe une composante vasculaire qui entraîne une hypoperfusion du cortex cérébral.

Or, la présence d'un polygone de Willis (PW) incomplet, dans lequel les branches artérielles postérieures ne communiquent pas entre elles, engendre une importante hypoperfusion cérébrale.

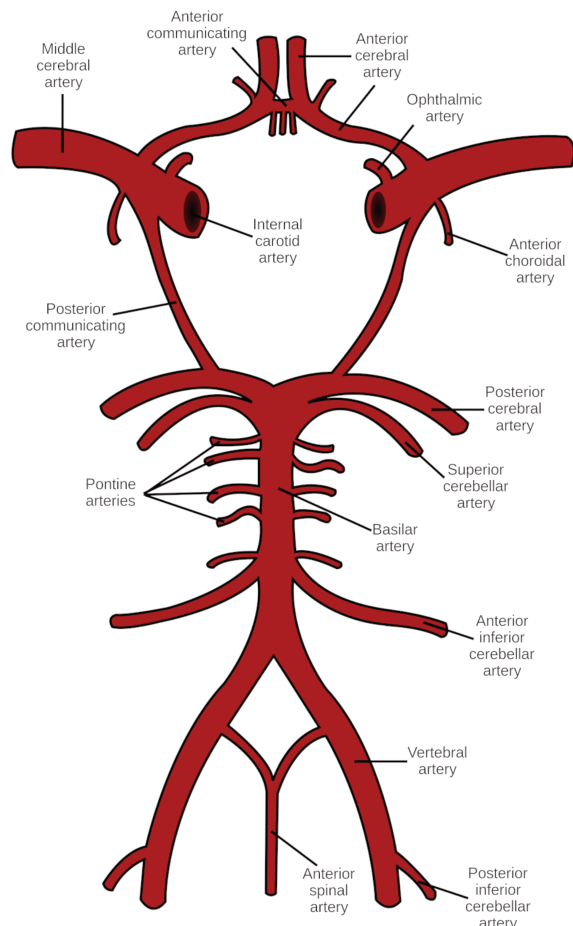


Figure 9. Schéma du polygone de Willis

En 2006, au CHU d'Amiens, des patients atteints de migraines ont subi une IRM avec angiographie afin d'étudier la morphologie de leur PW.

En conclusion de cette étude, les chercheurs ont remarqué qu'il existe un lien entre PW incomplet et survenu de migraine puisque 49% des migraineux avaient un PW incomplet contre 18% pour le groupe témoin.⁽²²⁾

iii. Syndrome d'Arnold Chiari

Le syndrome d'Arnold Chiari est une malformation rare touchant le cervelet. Ce dernier étant mal positionné dans la boîte crânienne, descend et bouche le trou occipital par lequel le liquide céphalo-rachidien vient s'écouler normalement.

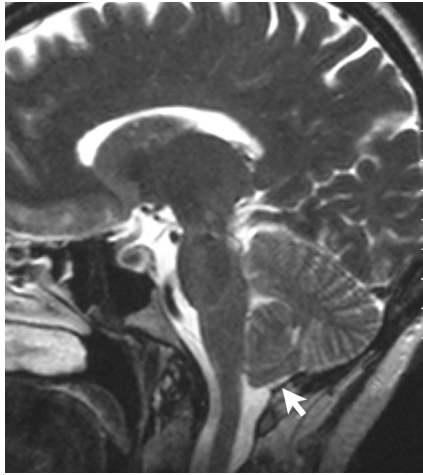


Figure 10. Imagerie cérébrale d'un syndrome d'Arnold Chiari

Divers symptômes sont associés à cette malformation dont des céphalées.⁽²³⁾

II. Physiopathologie, clinique et traitements de la crise migraineuse

a. Quelques rappels anatomiques

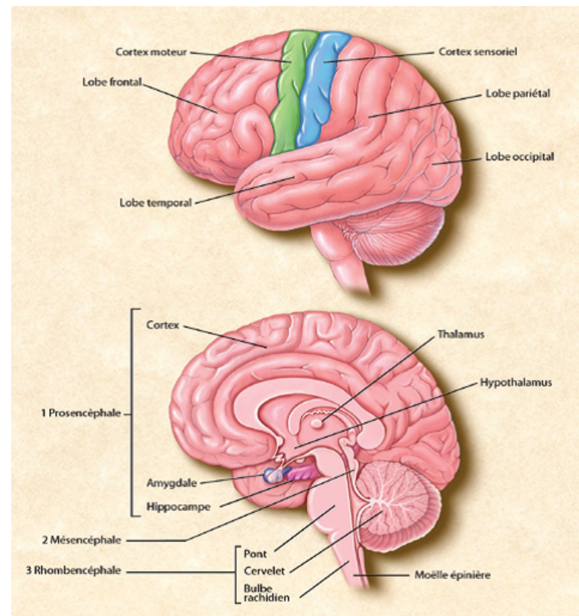


Figure 11. Anatomie générale du cerveau⁽²⁴⁾

i. L'encéphale

Il s'agit de la plus grande partie du cerveau qui est composée de mésencéphale, du rhombencéphale et du télencéphale et comprend notamment l'hypothalamus. Ces régions sont associées à l'exécution des fonctions complexes.

ii. Le cortex cérébral

Le cortex cérébral, ou substance grise, est le tissu qui recouvre l'encéphale. Ce tissu se replie en circonvolutions afin d'accroître sa surface, ce qui lui permet de contenir plus de cellules nerveuses.

Le cortex cérébral est composé de 4 parties :

- Le lobe frontal, impliqué dans l'exécution des tâches cognitives complexes telles que la pensée, la résolution de problème ainsi que la gestion des émotions.
- Le lobe pariétal, impliqué dans les processus spatio-temporel mais également le langage ainsi que la concentration.

- Le lobe occipital, permet à l'Homme de reconnaître formes, couleurs et contours d'images. Il gère l'analyse visuelle.
- Le lobe temporal, quant à lui joue un rôle dans l'intégration de l'information reçue comme l'audition mais aussi la vision et le langage. Le lobe temporal est également impliqué dans la mémoire à court terme.

iii. Le cervelet

Le cervelet est la partie du cerveau impliquée dans l'exécution de la fonction motrice et dans le contrôle des mouvements nécessitant une coordination. Le cervelet est également impliqué dans l'apprentissage de nouveaux mouvements.

iv. La moelle spinale

La moelle spinale (ou moelle épinière), correspond à la continuité du système nerveux centrale au niveau de la colonne vertébrale en passant par le canal rachidien qui assure une protection mécanique.

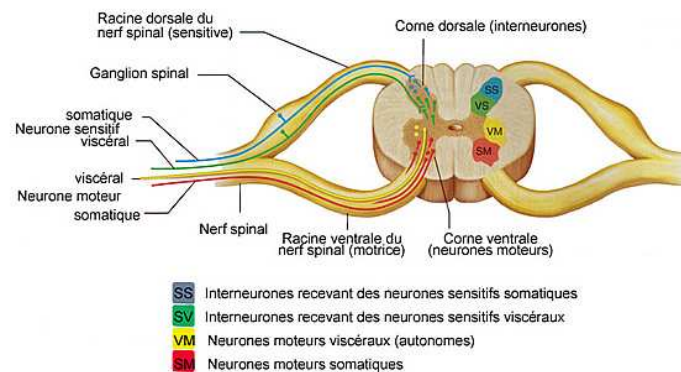


Figure 12. Schéma de la moelle spinale⁽²⁵⁾

Ses fonctions passent par de 3 circuits majeurs :

- Un circuit descendant recevant les informations motrices provenant de l'encéphale afin d'en produire les réflexes associés.
- Un circuit ascendant qui permet le recueil des informations sensorielles par le tissu cutané, les barorécepteurs etc... vers l'encéphale.
- Un circuit de coordination des réflexes.⁽²⁴⁾

b. Mécanismes physiopathologiques de la migraine

Longtemps, deux théories ont été émises concernant la survenue des crises de migraine :

Une théorie vasculaire qui associait l'aura à une phase préliminaire, ischémique et transitoire, et la céphalée à une phase secondaire résultant d'une vasodilatation réflexe des vaisseaux du crâne.

Une seconde théorie, dite neuronale, plaçait les événements vasculaires comme secondaires à un dysfonctionnement neuronal.

1. La théorie neurovasculaire

Aujourd'hui c'est la théorie neurovasculaire qui fait autorité et qui permet d'expliquer davantage la clinique de cette pathologie.

La crise de migraine surviendrait à la suite d'une hyperexcitabilité du cortex cérébral. Les individus sujets aux crises auraient un seuil d'excitabilité inférieur aux autres. Ainsi un événement tel qu'une lumière intense, une perturbation sonore, ou encore un événement stressant aurait pour conséquence une libération post-synaptique de glutamate suffisante pour exciter les cellules nerveuses.

L'hyperactivité neuronale entraînerait alors une hyperperfusion locale suivie d'une dépression entraînant un syndrome ischémique.

L'aura se traduit par un processus ischémique en deux étapes :

- L'activation se manifestant par des phosphènes
- L'inhibition prolongée se traduisant par un scotome

La céphalée migraineuse apparaît, quant à elle, suite à une excitabilité du système trigéminovasculaire ou suite à une dépression corticale envahissante causée par l'aura notamment.

L'influx nerveux nociceptif entre en relation, d'une part avec le centre de la douleur et d'autre part avec le centre des vomissements notamment par la stimulation de fibres parasympathiques du nerf facial, expliquant les troubles digestifs en cause dans la migraine.

L'excitabilité des fibres trigéminales péri-vasculaires permet d'expliquer notamment le caractère pulsatile de la douleur mais également le fait que la douleur s'amplifie lors d'une augmentation de la pression artérielle, par exemple pendant une activité physique.

Une seconde excitabilité va avoir lieu cette fois au niveau des nocicepteurs périphériques cutanés qui va expliquer la douleur ressentie. En effet, il va y avoir une libération de substances algogènes tels que des ions H^+ , K^+ et de l'acide arachidonique qui vont, à leur tour,

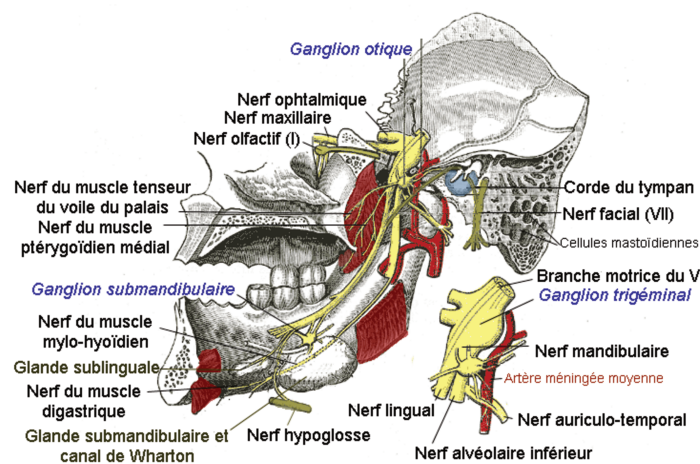
permettre la libération de substances pro-inflammatoires et vasodilatatrices telles que le CGRP.⁽²⁶⁾

Durant la crise migraineuse, divers acteurs, et phénomènes entrent en jeu expliquant, en partie, la diversité de l'arsenal thérapeutique dans le traitement de cette pathologie.

2. L'activation du système trigéminovasculaire

Le nerf trijumeau possède un rôle central dans la crise de migraine. Il s'agit d'un nerf mixte qui est composé de trois branches que sont le nerf ophtalmique, le nerf maxillaire et le nerf mandibulaire.

Ces nerfs se rejoignent au niveau du ganglion de Gasser afin de former le nerf trijumeau.



Le nerf trijumeau (détails du nerf mandibulaire)

Figure 13. Schéma du nerf trijumeau⁽²⁷⁾

L'activation de ce système trigéminovasculaire passe par la synthèse et la libération plasmatique de certaines substances telles que la substance P et le CGRP, qui sont retrouvées en concentration importante au moment des crises.

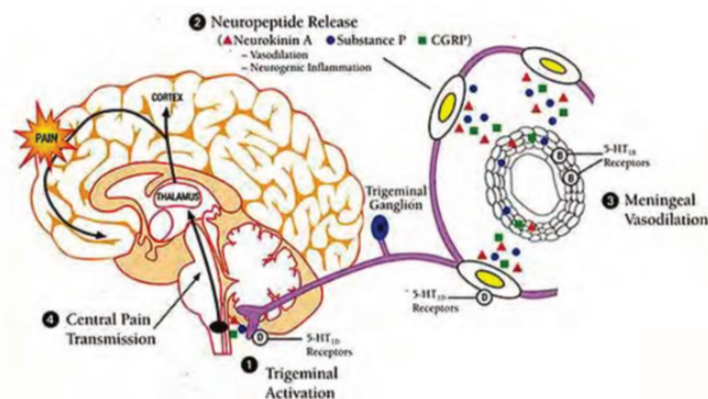


Figure 14. Schéma simplifié de la physiopathologie de la migraine⁽²⁸⁾

Ces substances entraînent, au sein même des méninges, des réactions comme une vasodilatation des artères méningées, une dégranulation des mastocytes et une extravasation des protéines plasmatiques pro-inflammatoires et algogènes chez l'animal.⁽²⁹⁾

Les terminaisons nerveuses glutamatergiques, une fois activées, vont stimuler des neurones nociceptifs situés dans le noyau spinal du nerf trijumeau véhiculant l'influx vers le thalamus et les aires corticales impliquées dans la perception de la douleur.

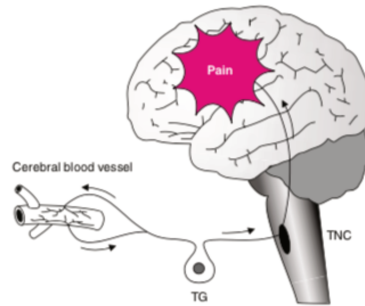


Figure 15. Transmission de la douleur par le noyau du trijumeaux⁽³⁰⁾

3. Les neuromédiateurs impliqués dans la migraine

i. Le calcitonin gene-related peptide (CGRP)

Le CGRP est un médiateur impliqué dans la douleur. Il s'agit d'un neuropeptide existant sous deux formes α et β et composé de 37 acides aminés. Le CGRP est principalement retrouvé au niveau du système nerveux périphérique et du système nerveux central et plus précisément au sein des fibres nerveuses provenant du ganglion trigéminale.

Ces fibres nerveuses trigéminales interviennent dans la dilatation des vaisseaux cérébraux impliqués dans l'augmentation du débit sanguin cérébral.

En effet, les récepteurs périphériques au CGRP sont localisés au niveau des parois des artères, des cellules de l'immunité mais aussi des cellules de Schwann, ce qui explique la vasodilatation des artères cérébrales et la production de médiateurs pro-inflammatoires lors de la libération de CGRP.⁽³¹⁾

Le CGRP est un médiateur libéré par les afférences du nerf trijumeau, impliqué dans :

- L'augmentation de la transmission glutamatergique, facilitant ainsi la transmission de la nociception.
- La production de substances telles que le monoxyde d'azote (NO) et le BDNF qui sont des médiateurs pro-inflammatoires entraînant une vasodilatation des artères cérébrales.
- La relaxation des fibres musculaires lisses du système trigéminale.⁽³¹⁾

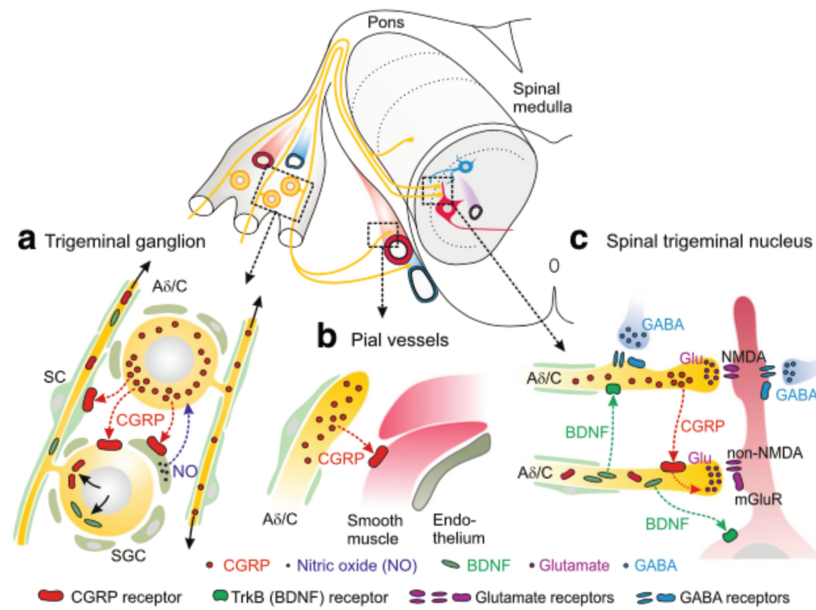


Figure 16. Schéma des sites de signalisation du CGRP dans le système trigéminal⁽³¹⁾

Afin d'exercer son activité, le CGRP a besoin de se fixer sur son récepteur : le CRLR.

Le CRLR est un récepteur composé de 7 domaines transmembranaires, couplé à la protéine G et dont une protéine RAMP permet la modulation de l'activité de ce dernier.

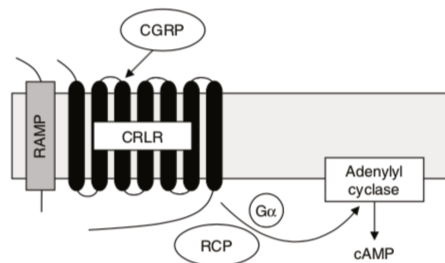


Figure 17. Le récepteur CRLR à la calcitonine⁽³⁰⁾

Il existe 3 sous-types de RAMPs, ces protéines sont composées d'un seul domaine transmembranaire et d'un petit domaine cytoplasmique. Ils possèdent trois grandes fonctions biologiques :

- Permettent l'expression à la surface de la cellule des CRLR
- Déterminent l'état de glycosylation du récepteur
- Déterminent l'affinité relative du CRLR pour le CGRP.

En effet, le CGRP possède une activité par internalisation de lui-même et de son récepteur, pour se faire, une glycosylation par RAMP1 est essentielle pour assurer le transport du complexe « ligand-récepteur » à l'intérieur de la cellule.

La RCP est également une protéine nécessaire afin d'assurer le couplage du récepteur à la machinerie capable de transmettre le signal.⁽³⁰⁾

ii. La sérotonine

L'implication de la sérotonine dans la survenue de la crise de migraine est controversée à cause de l'absence de spécificité de cette dernière au sein des études menées pour plusieurs raisons, en effet :

- Il existe une augmentation de la concentration urinaire du métabolite 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) de la sérotonine pendant les crises. Cependant cette information ne fournit aucune indication concernant la concentration synaptique de sérotonine. De plus, les concentrations de ce métabolite sont intra-plaquettaires ou urinaires et non au sein de la circulation cérébrale.
- L'életriptan permettrait de diminuer l'absorption de sérotonine chez les patients migraineux mais pas chez les sujets sains. Ce qui impliquerait que les récepteurs agonistes à la sérotonine sont plus puissants chez les personnes souffrant de migraines que chez les personnes ne souffrant pas de migraine.
- Il n'existe aucune différence entre, les personnes souffrant de migraines et les personnes saines, concernant l'expression des gènes codant la tryptophane hydroxylase et les monoamines oxydases A et B qui sont les enzymes permettant la synthèse et la dégradation de la sérotonine.
- La seule différence notable entre personnes souffrant de migraines et personnes non migraineuses est une activation plus importante des récepteurs 5HT_{1D} chez les patients migraineux.

En conclusion le système sérotoninergique est lié de près à la migraine au vu de l'efficacité indiscutable des triptans ainsi que de leur mécanisme d'action. Cependant, ce lien entre les deux n'est pas clair.

Des études concernant la quantité de transporteurs de la sérotonine mais également de l'affinité entre la sérotonine et ces transporteurs sont actuellement en cours, et plus précisément à propos des gènes codant pour ses transporteurs.⁽³²⁾

iii. La noradrénaline

Certaines études ont établi un lien de causalité entre survenue des crises de migraine et des anomalies dans le métabolisme de certains neuromédiateurs entraînant notamment une production pathologique de noradrénaline, de dopamine, d'octopamine et de synéphrine.

Cette production anormale de noradrénaline pourrait conduire à une excitabilité supérieure du système nerveux central chez les patients concernés, en augmentant les concentrations synaptiques de glutamate. Cette augmentation entrainerait l'activation du système trigéminal produisant le CGRP.⁽³³⁾

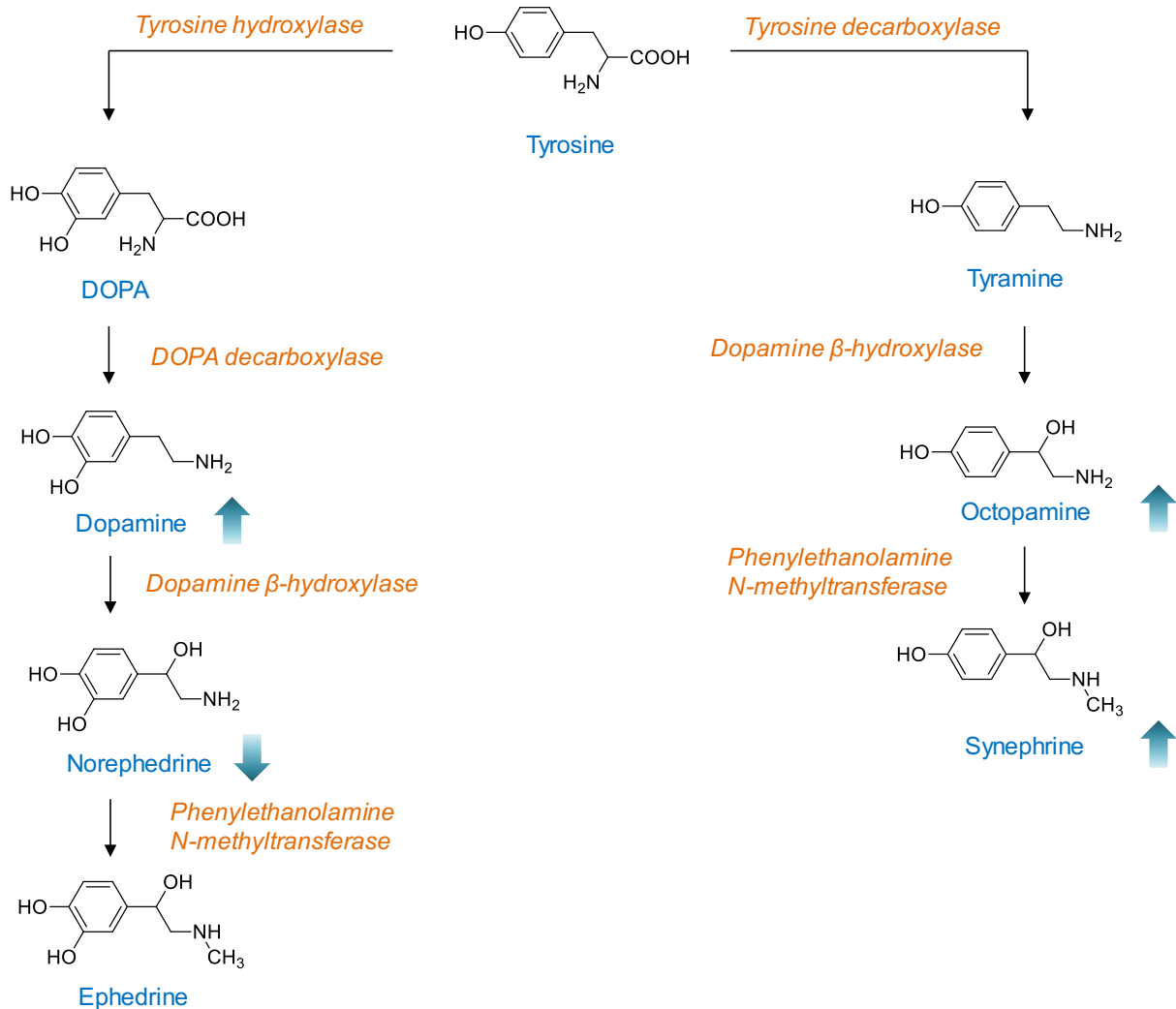


Figure 18. Schéma du métabolisme cérébral de la tyrosine⁽³³⁾

c. Clinique

1. Les différentes phases de la crise

La migraine se décompose en trois phases bien distinctes dont toutes ne sont pas nécessairement douloureuses. On retrouve le prodrome, la phase algique et le postdrome.

Cependant chez certains patients, la migraine peut se décomposer en quatre étapes avec une phase supplémentaire appelée « l'aura ».

i. Le prodrome

Le prodrome, concerne l'ensemble des symptômes qui sont susceptibles d'apparaître quelques heures et jusqu'à quelques jours avant le début de la crise de migraine à proprement parler.

Ces symptômes sont d'ordre général et peuvent donc être très différents. On retrouve par exemple de manière fréquente une fatigue intense, une sensation de faim, d'irritabilité, un changement d'humeur mais également une hyperosmie associée à une phono-photophobie.

Ces symptômes vont apparaître de manière graduelle jusqu'à atteindre un point culminant lors de la crise.

Cette phase de prodrome a été retrouvée dans toutes les études à des proportions équivalentes chez les individus présentant des migraines avec aura et chez les individus présentant des migraines sans aura.⁽³⁴⁾

ii. L'aura

L'aura est une phase présente chez environ 20%⁽³⁵⁾ des sujets atteints de crises de migraine. Elle se définit par un ensemble de signes neurologiques réversibles pouvant apparaître aussi bien avant que pendant la crise de migraine.

Ces signes neurologiques ont souvent pour conséquences des désordres ophtalmologiques et peuvent se manifester par l'apparition de points lumineux, brillants - appelés symptômes ophtalmologiques positifs - ou par l'apparition de flou visuel, de tâche noire ou encore par un rétrécissement du champ visuel - symptômes dits ophtalmologiques négatifs.

Mais ils peuvent avoir d'autres conséquences comme des fourmillements d'un côté du corps, ou encore des difficultés à s'exprimer avec des bafouillements.

L'aura dure en moyenne 15 à 25 minutes.⁽³⁶⁾

iii. La phase algique

Elle se manifeste par une douleur généralement unilatérale, au niveau des tempes, de type pulsatile et qui peut s'étendre à la région rétro-orbitale et nasale.

La phase algique est, la plupart du temps, la phase qui dure le plus longtemps. Lorsqu'il y a aura, les symptômes de la céphalée s'installent une fois celle-ci, la douleur est alors généralement contralatérale (dans 90% des cas) aux manifestations de l'aura.⁽³⁶⁾

iv. Le postdrome

Le postdrome débute lorsque la phase algique est terminée. Il n'y a plus de douleur à proprement parler.

Il se manifeste par une fatigue intense, parfois invalidante, mais également d'une perte d'attention, de l'allodynie et une photophobie.⁽³⁷⁾

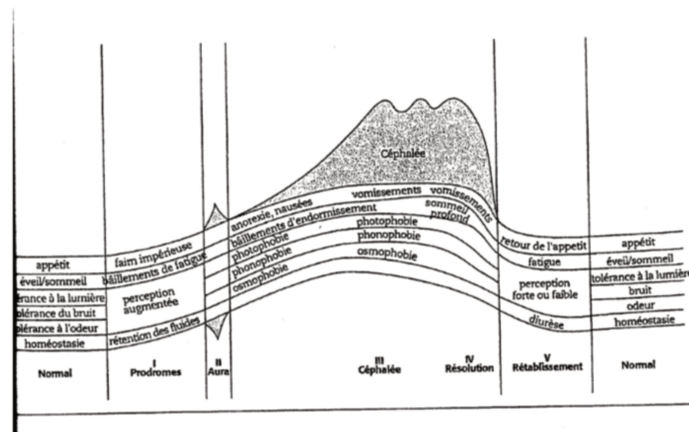


Figure 19. Déroulement d'une crise de migraine⁽³⁸⁾

Il existe essentiellement deux grands types de migraines différentes tant sur un plan physiopathologique qu'au niveau de leur prise en charge thérapeutique. Elles seront développées ultérieurement.

2. La migraine avec aura (MAA)

Bien que l'aura se manifeste la majeure partie du temps par des symptômes ophtalmiques, il existe différents types d'aura.

De plus, plusieurs types d'auras différents peuvent être rencontrés au cours d'une même crise de migraine.

On distingue :

- L'aura ophtalmique : elle se manifeste par des scotomes scintillants ou bien des phosphènes
- L'aura aphasique qui touche principalement la parole et occasionne des troubles du langage. Elle peut être impressionnante et laisse parfois suggérer un AVC ou accident ischémique transitoire.
- L'aura sensitive quant à elle entraîne un engourdissement, très souvent unilatéral, ainsi que des paresthésies.

3. La migraine sans aura (MSA)

La migraine sans aura possède le même tableau clinique que la migraine avec aura à la différence qu'il n'y a pas de phase d'aura.

La migraine sans aura ou MSA correspond à une douleur crânienne caractérisée par une apparition unilatérale, pouvant être diffuse ou non, de type pulsatile, le plus souvent invalidante, aggravée par l'augmentation du rythme cardiaque dû à l'effort physique.

La migraine dure en moyenne de 4 à 72h et est accompagnée d'une phono-photophobie et/ou d'une symptomatologie digestive à type de nausées et vomissements.

4. Le diagnostic clinique

Concernant le diagnostic de la migraine, l'*International Headache Society* (IHS) a élaboré des critères permettant de déterminer si le patient souffre de crise de migraine ou non.

Le diagnostic se fait par le clinicien en vérifiant trois points :

- La présence ou l'absence de crises récurrentes entrecoupées par des phases asymptomatiques
- La sémiologie ou tableau clinique propre à la migraine
- L'examen clinique du patient normal.

<p>A. Au moins deux crises répondant aux critères B à D.</p> <p>B. L'aura consiste en au moins un des symptômes suivants, à l'exclusion d'un déficit moteur</p> <p>a. Symptômes visuels totalement réversibles comprenant des signes positifs (lumières, taches ou lignes scintillantes) et/ou des signes négatifs (perte de vision)</p> <p>b. Symptômes sensitifs totalement réversibles, comprenant des signes positifs (fourmillements) et/ou négatifs (engourdissements)</p> <p>c. Trouble du langage de type dysphasique totalement réversible</p> <p>C. L'aura présente au moins deux des caractères suivants</p> <p>a. Symptômes visuels homonymes et/ou symptômes sensitifs unilatéraux</p> <p>b. Au moins un des symptômes de l'aura se développe progressivement en 5 minutes ou plus ou différents symptômes de l'aura se développent successivement en 5 minutes ou plus</p> <p>c. La durée de chaque symptôme est supérieure ou égale à 5 minutes et inférieure ou égale à 60 minutes</p> <p>D. Ce critère décrit la céphalée accompagnant l'aura</p> <p>a. Aura typique avec céphalée migraineuse : une céphalée remplissant les critères de migraine sans aura commence durant l'aura ou suit l'aura dans les 60 minutes</p> <p>b. Aura typique avec céphalée non migraineuse : une céphalée qui ne remplit pas les critères de migraine sans aura commence durant l'aura ou suit l'aura dans les 60 minutes</p> <p>c. Aura typique sans céphalée : une céphalée ne commence pas durant l'aura ou suit l'aura dans les 60 minutes</p> <p>E. Les symptômes ne sont pas attribués à une autre lésion</p>

<p>A. Au moins cinq crises répondant aux critères B à D.</p> <p>B. Crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement)</p> <p>C. Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :</p> <p>a. Unilatérale</p> <p>b. Pulsatile</p> <p>c. Modérée ou sévère</p> <p>d. Aggravation par les activités physiques de routine, telle que montée ou descente des escaliers</p> <p>D. Durant la céphalée, il existe au moins un des symptômes suivants :</p> <p>a. Nausée et/ou vomissement</p> <p>b. Photophobie et phonophobie</p> <p>E. Au moins un des caractères suivants est présent :</p> <p>a. L'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas de céphalées symptomatiques</p> <p>b. Ou bien celles-ci ont été écartées par les investigations complémentaires</p> <p>c. Ou bien celles-ci existent mais les crises de migraine ne sont pas survenues pour la première fois en relation temporelle étroite avec ces affections</p>
--

Figure 21. Critères diagnostics de la migraine sans aura⁽³⁹⁾

Figure 20. Critères diagnostics de la migraine avec aura⁽³⁹⁾

Grâce à ces critères établis par l'IHS, le clinicien peut poser un diagnostic avec une certitude plus ou moins élevée en fonction du nombre de critères remplis :

- 5 critères présents : migraine avec ou sans aura certaine
- 4 critères présents : migraine avec ou sans aura probable.⁽³⁹⁾

5. Le diagnostic différentiel

Il est important de ne pas confondre migraine et céphalée de tension. La céphalée de tension correspond à un « mal de tête » classiquement observé au sein de la population générale.

Migraine et céphalée de tension ont un point commun : elles sont primaires, c'est à dire qu'elles ne sont pas la conséquence d'une autre affection.

Premièrement, les céphalées de tension sont la plupart du temps bilatérales, *a contrario* des migraines qui elles sont unilatérales.

Bien que leur durée puisse également être importante, elles ont une intensité relativement plus faible que les migraines.

De plus, les céphalées de tension auraient plutôt une origine musculaire et seraient donc induites par un stress, une fatigue importante qui entraîneraient une augmentation de la tension et de la rigidité des muscles péri-crâniens.⁽⁴⁰⁾

L'IHS a établi une classification permettant de poser un diagnostic différentiel entre migraines typiques et céphalées de tension en huit points.

Tableau 1. Comment distinguer une migraine d'une céphalée de tension, d'après la classification de l'*International Headache Society – IHS - (2^e édition)*.

	Migraine typique	Céphalée de tension
Topographie de la douleur	Hémicranie	Bilatérale
Type de la céphalée	Pulsatile	Pression, étou
Intensité	Modérée à sévère	Légère à modérée
Aggravée à l'effort	+	0
Nausées/vomissements	+	0
Photophobie	+	0/+*
Phonophobie	+	+ / 0*
Durée de la crise	de 4 à 72 heures	30 minutes à 7 jours

* Dans la céphalée de tension, photophobie ou phonophobie peuvent être présentes, mais pas les 2 ensemble.

Figure 22. Comment distinguer migraine et céphalées de tension selon l'IHS⁽³⁹⁾

6. La migraine cataméniale

Selon l'IHS, on qualifie de migraine cataméniale, ou migraine menstruelle, une migraine qui apparaît lors d'au moins deux des trois derniers cycles menstruels.

Cette migraine doit apparaître lors la période menstruelle, c'est à dire entre deux jours précédents l'arrivée des menstruations et jusqu'à trois jours après la disparition de ces dernières.

De plus, la patiente ne doit présenter aucune crise de migraine en dehors du cycle menstruel.

La cause de la survenue de ces migraines est hormonale et imputée à la chute en œstrogènes chez des patientes ayant une sensibilité à la variation hormonale lors de la phase lutéale.

Sur un plan clinique, les migraines menstruelles sont caractérisées par une durée plus longue et une intensité plus importante que les migraines sans aura. Elles ont également la particularité d'avoir une moins bonne réponse aux traitements curatifs.

Ainsi il est possible chez ces patientes d'envisager un traitement hormonal préventif hors AMM : l'œstradiol 1,5mg/j en percutané pendant sept jours à commencer à partir de deux jours avant l'arrivée présumée des menstruations.

Certains triptans ainsi que des traitements estroprogestatifs ont également montré une efficacité dans la prophylaxie des crises de migraines cataméniales et peuvent être envisagés chez les patientes réfractaires au traitement de première intention.

Le traitement curatif de ce type de migraines repose sur l'administration d'un antalgique type paracétamol ou d'un AINS tel que l'ibuprofène à la posologie de respectivement 1g et 400 mg trois fois par jour.⁽³⁹⁾

7. La céphalée chronique par abus médicamenteux

Les céphalées chroniques sont dans la majeure partie initialement des cas de céphalées épisodiques qui évoluent notamment sous l'influence d'une prise excessive de médicaments.

Par définition, la céphalée chronique correspond à l'apparition d'une céphalée pendant plus de 15 jours par mois et durant au minimum 4 heures par jour sans prise de traitement et ce depuis au moins 3 mois.⁽⁴¹⁾

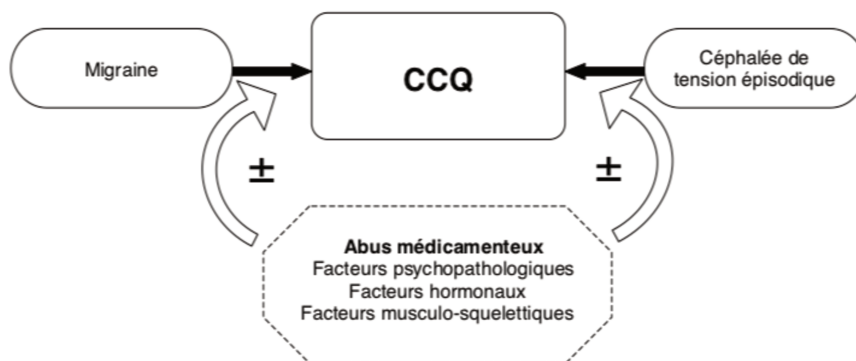


Figure 23. Différents modes d'évolution vers la CCQ⁽⁴¹⁾

Bien que l'apparition de CCQ puisse avoir différentes origines, on estime à un tiers le nombre de cas dus à un abus médicamenteux.

Tous les médicaments agissant sur la crise peuvent être incriminés : le paracétamol, les AINS, la caféine, les opioïdes...

À noter également que certains de ces médicaments sont vendus sans ordonnance. Ils sont donc faciles à se procurer en grandes quantités par le patient, et tout cela sans aucun suivi médical.

Selon les critères IHS, la céphalée chronique par abus médicamenteux est définie de cette manière :

- La prise de médicaments à visée curative doit être régulière et ce depuis au minimum 3 mois.

- Le médicament doit être administré plus de 15 jours par mois pour les antalgiques non opioïdes tels que paracétamol, AINS.
- Le médicament doit être administré plus de 10 jours par mois pour les autres traitements tels que opioïdes, dérivés ergotés, triptans...

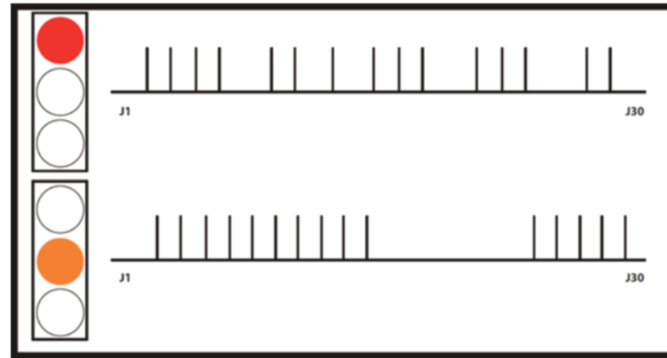


Figure 24. Régularité nécessaire à l'apparition de CCQ dans la prise de traitement de la crise⁽⁴²⁾

Sur le schéma ci-dessus, on voit que les deux patients prennent tous les deux, sur un intervalle d'un mois, un traitement curatif de la crise de migraine pendant 15 jours. Cependant, le premier cas présente un risque plus élevé que le second cas de voir l'apparition d'une CCQ par abus médicamenteux car pour le second, bien que les prises soient également abusives, elles sont davantage espacées.

Il n'est pas possible pour une personne présentant des CCQ d'arrêter de manière brutale sa consommation en antalgique. En effet, à l'arrêt elle va présenter une céphalée de rebond qui peut être plus intense que les crises présentes ce qui va la pousser à consommer de nouveau des antalgiques.

8. L'évaluation du handicap

En France, on ne retrouve pas de référentiel permettant de quantifier le retentissement des crises de migraine sur la qualité de vie du patient mais il existe des échelles génériques telles que l'échelle HIT-6 permettant de mieux l'appréhender. (Annexe 1)

Toutefois, il est vivement conseillé de tenir un agenda des crises (annexe 2) afin de mieux identifier les différents facteurs déclenchant de la crise ainsi que les conséquences qu'elle peut avoir sur le quotidien (arrêt de travail, absentéisme scolaire,...).⁽⁴³⁾

L'agenda doit préciser :

- Le nombre de jour par mois durant lesquels il y a eu une crise
- La durée de la crise ainsi que son intensité
- Les facteurs déclenchant la crise
- Les médicaments utilisés et leur dosage

L'agenda permet de connaître ainsi la fréquence, la durée, l'intensité des crises mais également surtout d'en connaître les diverses causes possibles. Le tout aboutissant à une meilleure prise charge.

9. Place des examens complémentaires

Dans la plupart des cas il n'est pas nécessaire d'envisager un examen d'imagerie médicale chez un patient migraineux connu.

En revanche, il est recommandé de réaliser un scanner ou une IRM cérébrale lorsque les céphalées sont d'apparition brutale, si les céphalées se différencient des céphalées classiques ou s'il existe une anomalie à l'examen clinique.

Devant une céphalée s'installant en moins d'une minute, durant plusieurs heures et jugée intense par le patient, il est recommandé de réaliser une IRM en urgence.⁽⁴³⁾

d. Les traitements de la migraine

1. Les stratégies thérapeutiques

i. *Le traitement de fond*

Quand et comment mettre en place un traitement prophylactique ?

Le traitement de fond est mis en place chez un patient en fonction de l'appréciation de certains paramètres que le neurologue va tenter de connaître lors de l'anamnèse :

- La fréquence des crises
- L'intensité des crises
- Le retentissement et les conséquences sur la vie socio-professionnelle.

Il est également important pour le praticien de savoir dans quelles mesures le patient a recours à un traitement curatif de la crise afin d'éviter la survenue d'un mésusage et/ou d'un abus qui pourrait favoriser l'apparition de migraines chroniques.

Selon les recommandations, le traitement se débute toujours en monothérapie et à la dose la plus faible. Par paliers la dose est ensuite augmentée jusqu'à trouver l'équilibre parfait entre bénéfices sur les crises et survenue des effets indésirables.

Le traitement prophylactique mis en place est-il efficace ?

On dit que le traitement de fond instauré est efficace dès lors qu'il y a une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises, ainsi qu'une réduction significative de la quantité de médicaments pris à visée curative.

Toutefois si le traitement prophylactique n'a pas l'effet escompté, il est envisageable d'en augmenter la posologie tout en contrôlant les effets indésirables. Un autre traitement peut être proposé, seul en ou en associant avec le précédent.

Quand et comment arrêter le traitement de fond ?

Une fois la dose efficace atteinte, elle doit être maintenue et poursuivie durant 6 mois à un an. Ensuite le traitement doit être diminué de manière progressive jusqu'à l'arrêt total. Si des crises surviennent de nouveau, le même traitement pourra être réintroduit.⁽⁴⁴⁾

ii. Le traitement de la crise

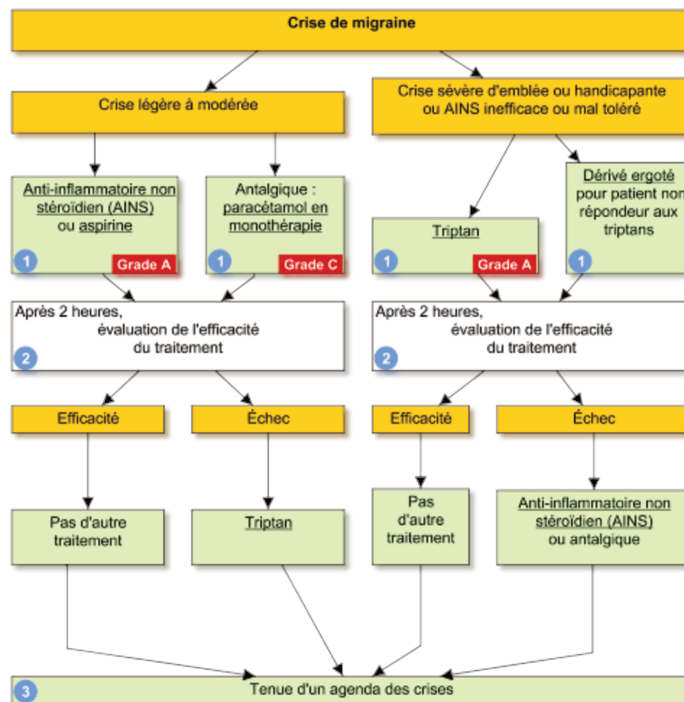


Figure 25. Prise en charge de la crise de migraine⁽⁴⁵⁾

Dans la mise en place du traitement de la crise de migraine il est important dans un premier temps d'écarter la céphalée de tension (*cf figure 19*) afin d'adapter au mieux la prise en charge.

1. La mise en place du traitement de la crise⁽⁴⁵⁾

S'il s'agit d'une crise dite légère à modérée : le paracétamol ou un AINS sera envisagé. Si la crise est sévère et/ou jugée handicapante : un triptan (ou dérivé ergoté chez les sujets ne répondant pas au triptan) sera d'emblée introduit.

Chez les patients présentant des crises de migraine avec aura, il est recommandé de ne prendre le triptan ou le dérivé ergoté qu'au début de la phase algique.

2. L'évaluation du traitement de la crise⁽⁴⁵⁾

Si le traitement mis en place est efficace alors il est conservé afin de soulager les prochaines crises.

En revanche, si le paracétamol et l'AINS n'ont pas permis de soulager la crise, un triptan sera mis en place.

À l'inverse, si le triptan n'a pas eu l'effet escompté, il sera alors recommandé la mise en place d'un AINS ou du paracétamol.

Une seconde prise de triptan n'est envisagée qu'en cas de récurrence de la crise dans les 24 heures.

À noter qu'il est recommandé d'éviter d'employer des opioïdes et/ou des spécialités associant antalgique et caféine afin d'éviter les abus.

3. L'évaluation de la fréquence des crises⁽⁴⁵⁾

Il est recommandé la tenue d'un agenda sur un minimum de 6 mois afin d'évaluer la fréquence, l'intensité des crises mais aussi la consommation d'antalgiques par le patient.

2. Les traitements prophylactiques

i. Les β -bloquants

Seuls deux β -bloquants possèdent une AMM dans le traitement de fond de la migraine : le propranolol et le métoprolol.

Le propranolol est un β -bloquant non cardiosélectif, c'est à dire qu'il agit sans spécificité sur les récepteurs β_1 et β_2 et ne possède pas d'ASI (Activité sympathomimétique intrinsèque).

En revanche le métoprolol est un β -bloquant cardiosélectif, agissant préférentiellement sur les récepteurs β_1 .

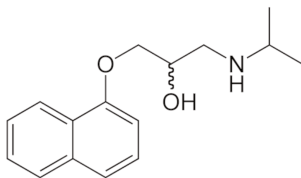


Figure 27. Structure chimique du propranolol

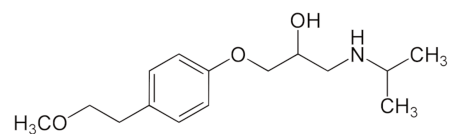


Figure 26. Structure chimique du métoprolol

Le propranolol est le β -bloquant le plus lipophile, ce qui lui permet de traverser la barrière hémato-encéphalique plus facilement.

Les β -bloquant non cardiosélectifs sont utilisés en première ligne dans le traitement de fond des crises de migraine pour plusieurs de leurs propriétés :

- Ils bloquent les récepteurs β -adrénergiques ce qui entraîne une inhibition de la vasodilatation des artères cérébrales
- Ils empêchent les thrombocytes et autres facteurs de la coagulation d'adhérer à la paroi des vaisseaux et ainsi de libérer des médiateurs responsables de la constriction des vaisseaux.⁽⁴⁶⁾

Effets indésirables :

- Bradycardie
- Hypotension artérielle
- Syndrome de Raynaud

- Bronchospasme
- Hypoglycémie
- Insomnie
- Cauchemars

Contre-indications :

- Bloc auriculo-ventriculaire
- Insuffisance cardiaque décompensée
- Hypotension sévère
- Angor de Prinzmetal
- Asthme, BPCO
- Psoriasis existant
- Phéochromocytome

Le propranolol étant un médicament lipophile, son passage hépatique est important. Il est donc important pour les professionnels de santé d'être vigilant concernant les interactions médicamenteuses et plus particulièrement les médicaments ayant un métabolisme hépatique.

À l'instauration du traitement plusieurs prises sont recommandées à un faible dosage puis augmenté progressivement jusqu'à obtenir une réponse. Une fois l'équilibre trouvé une forme à libération prolongée sera privilégiée afin d'améliorer l'observance et la pharmacocinétique.

ii. *Les anti-épileptiques*

- Le topiramate

Le topiramate commercialisé en France sous le nom d'Epitomax® est actuellement le seul anti-épileptique possédant une AMM dans le traitement de fond de la migraine.

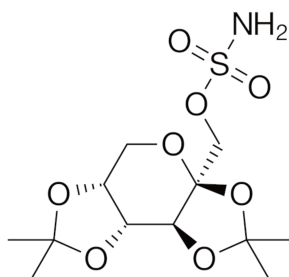


Figure 28. Structure chimique du topiramate

Sa posologie initiale est de 25 mg/j à administrer en une prise le soir, puis toutes les semaines elle est augmentée par palier de 25 mg. La posologie maximale est de 100 mg deux fois par jour.

Son mécanisme d'action n'est aujourd'hui pas encore élucidé entièrement. Le topiramate augmenterait la fréquence à laquelle le GABA active son récepteur et augmenterait ainsi la capacité à induire l'influx d'ions chlorure suggérant donc que le topiramate potentialiserait

l'activité du GABA, neurotransmetteur inhibiteur du SNC ce qui diminuerait l'excitabilité du cortex.

Les effets indésirables qui ont été largement rapportés par les patients sont des troubles digestifs type nausées et diarrhées, mais également une perte de poids.

D'autres effets indésirables tels que fatigue, insomnie, perte de mémoire ont également été signalés dans une moindre mesure.

Le topiramate est contre-indiqué chez la femme enceinte.

- L'acide valproïque

L'acide valproïque est commercialisé en France sous le nom de Dépakine®. Cette molécule ne possède pas d'AMM dans le traitement de fond de la migraine en France mais elle fait partie des traitements de première ligne aux États-Unis et en Europe.

Le mécanisme d'action est encore mal connu mais il s'agirait du potentiel inhibiteur de l'acide valproïque qui permettrait de diminuer le seuil d'excitabilité cortical.

Ce médicament, principalement indiqué dans la prévention des crises d'épilepsie, est contre-indiqué chez la femme enceinte et allaitante en raison de son potentiel risque tératogène.

- La gabapentine

Comme l'acide valproïque, la gabapentine est une molécule indiquée en France dans la prévention des crises d'épilepsie ainsi que dans le traitement des douleurs neuropathiques. Cependant aucune AMM dans le traitement de fond des migraines n'a été attribuée en France.

Cette molécule peut cependant être utilisée chez des patients non répondants aux autres traitements, aux patients en situation d'impasse thérapeutique ou en association à un autre traitement de fond sur avis du spécialiste.

iii. Les antidépresseurs tricycliques

- L'amitriptyline

L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique possédant une AMM en France dans le traitement de fond de la migraine.

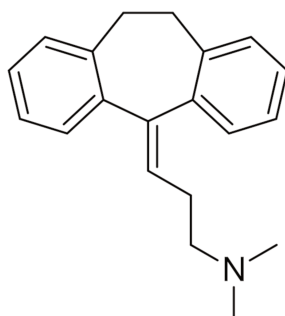


Figure 29. Structure chimique de l'amitriptyline

L'amitriptyline agit en diminuant la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine facilitant ainsi la transmission synaptique de la sérotonine.

Par ailleurs, elle possède également un effet sur l'histamine en bloquant ses récepteurs ce qui est responsable de la composante sédative de la molécule.

D'autre part, l'amitriptyline possède également un effet adrénolytique, capable de diminuer la pression artérielle et provoquer parfois des hypotensions orthostatiques.

À cause de ses propriétés anticholinergiques, l'amitriptyline est totalement contre-indiquée en cas de glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen, mais aussi en cas de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques et en cas d'association aux inhibiteurs des monoamines oxydases non sélectives.

iv. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont intéressants dans le traitement de fond de la crise de migraine car ils vont permettre de diminuer la quantité de sérotonine présente au niveau de la fente synaptique et par voie de conséquence diminuer le relâchement de la paroi des vaisseaux cérébraux.

▪ La venlafaxine

La venlafaxine, commercialisée en France sous le nom d'Effexor®, est un médicament utilisé hors AMM dans le traitement de fond de la migraine.

Elle est utilisée en deuxième intention au niveau recommandations Européennes.

La venlafaxine s'administre en une seule prise le matin sous forme de comprimés à libération prolongée 75 ou 150mg.⁽⁴⁷⁾

v. Les anti-sérotoninergiques

▪ Le pizotifène

Le pizotifène, commercialisé en France sous le nom de Sanmigran®, est un composé tricyclique possédant des propriétés antisérotoninergiques intéressantes dans la prévention des crises de migraine. Il possède également des propriétés anticholinergiques.

Sa posologie est de 0,50 mg le soir pendant 3 jours, 0,50 mg matin et soir pendant 3 jours puis à partir du 7^{ème} jour la posologie efficace est d'un comprimé 3 fois par jour. Elle peut être augmentée jusqu'à 6 comprimés par jour.⁽⁴⁸⁾

Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets dus aux propriétés anticholinergiques ainsi que la fatigue, des vertiges et des nausées et vomissements.

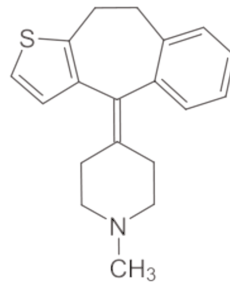


Figure 30. Structure chimique du pizotifène

Le pizotifène n'a pas montré d'effets tératogènes chez l'animal.⁽⁴⁹⁾

Il n'existe aucune contre-indication chez la femme enceinte et la femme allaitante.

- L'oxetorone

L'oxetorone est commercialisé en France sous le nom de Nocertone[®], et possède une AMM dans le traitement prophylactique de la crise de migraine en cas des traitements de première intention.

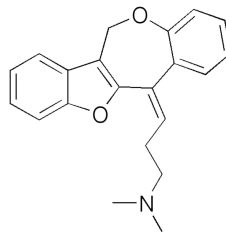


Figure 31. Structure chimique de l'oxetorone

L'oxetorone agit par un mécanisme antisérotoninergique mais possède en plus des propriétés antalgiques et antiémétiques, intéressantes dans les crises de migraine.

La posologie est d'un à deux comprimé(s) par jour et la posologie maximale quotidienne est de 3 comprimés par jour.

À ce jour il n'y a pas de risque connu pour la femme enceinte et la femme allaitante.

vi. Les antagonistes calciques

▪ La flunarizine

La flunarizine est commercialisée en France sous le nom de Sibelium® et possède une AMM dans le traitement de fond de la migraine.

La flunarizine est un antagoniste calcique sélectif. Son mécanisme d'action précis repose sur le blocage sélectif des ions calciques dans la cellule, empêchant ainsi une vasodilatation et une vasorelaxation réflexe responsables de la douleur lors de la crise de migraine.

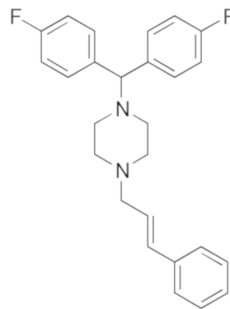


Figure 32. Structure chimique de la flunarizine

Cependant la flunarizine possède des effets collatéraux non négligeables en agissant notamment sur les composantes antihistaminique, anticholinergiques et antidopaminergiques.

Ces effets indésirables étant responsables de somnolence, rétention urinaire, sécheresse buccale, constipation et bien d'autres encore.

La flunarizine est contre-indiquée en cas de maladie dépressive ou d'antécédent de syndrome dépressif.

vii. La mélatonine

La mélatonine, actuellement commercialisée en France sous le nom de Circadin® est un médicament indiqué à court terme dans les troubles du sommeil chez les patients âgés de 55 ans et plus.

À ce jour des études ont été réalisées afin de comparer la mélatonine à un placebo ainsi qu'à d'autres médicaments ayant une AMM dans le traitement de fond de la migraine mais également en association avec ces différents traitements.⁽⁵⁰⁾

Une étude menée par Gonçalves et collaborateurs en 2016 comparant la mélatonine à un placebo montre une légère diminution de la fréquence des crises de migraine durant 3 mois, ainsi qu'une diminution de la quantité d'antalgiques consommés par les patients.⁽⁵⁰⁾

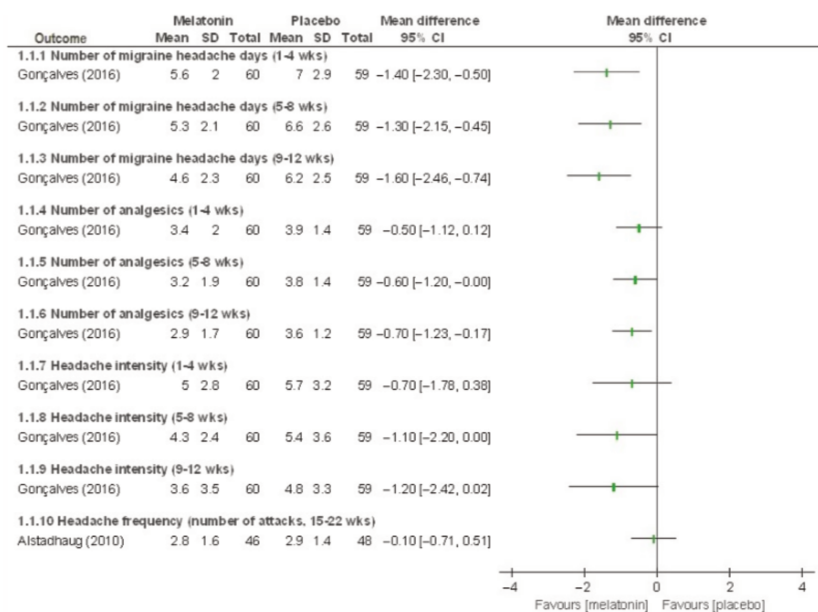


Figure 33. Mélatonine vs. Placebo⁽⁵⁰⁾

Une étude menée par Ebrahimi-Monfared et collaborateurs en 2017 compare la mélatonine en association au propranolol versus le propranolol en association avec un placebo.

Ici les résultats semblent plus intéressants car on remarque notamment qu'après 4 à 8 semaines de traitement la fréquence des crises a été divisée par deux au sein du groupe « mélatonine + propranolol » par rapport au groupe « propranolol + placebo ». On note également une consommation d'antalgique diminuée dans le groupe « mélatonine + propranolol ».

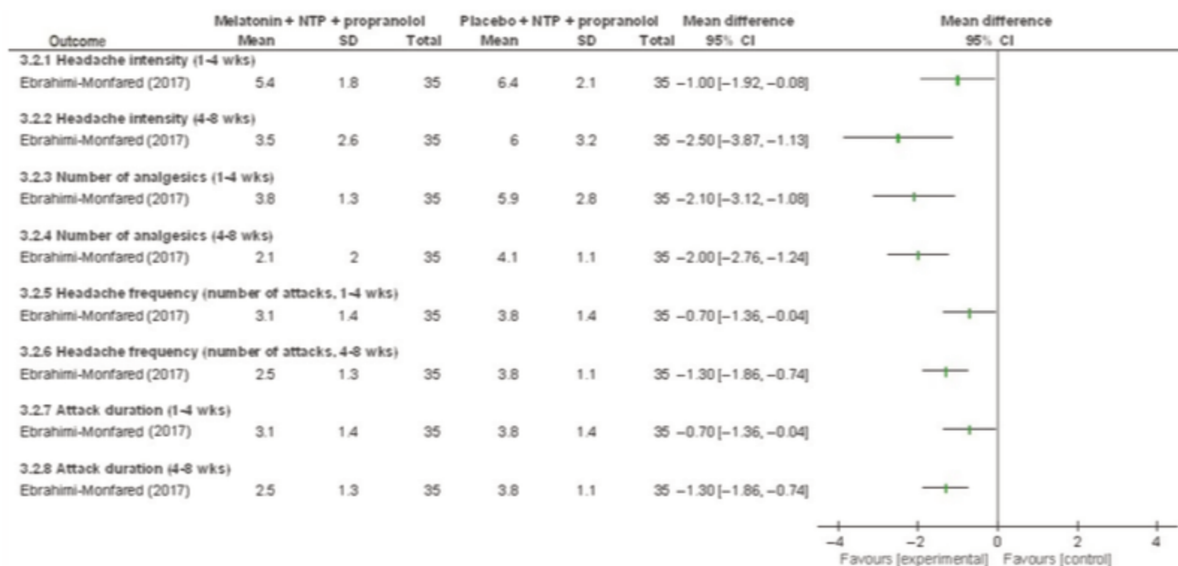


Figure 34. Mélatonine + propranolol vs. Placebo + propranolol⁽⁵⁰⁾

Cependant il est important de souligner certaines limitations de ces études qui empêchent d'en tirer de solides conclusions concernant l'efficacité mais également la sécurité d'utilisation de la mélatonine dans le cadre de la prise en charge de la migraine.

En effet ces études ont été menées chez un nombre de patients restreint et durant une courte période. De plus, il persiste une incertitude concernant la randomisation et le processus de lever de l'aveugle ainsi qu'un mauvais rapport des événements par les participants aux études.

En conclusion, la mélatonine se place aujourd'hui comme un candidat potentiel pouvant intégrer le traitement de fond de la migraine. Mais des études à plus grande échelle doivent encore être réalisées afin de démontrer une efficacité et une sécurité supérieure par rapport aux traitements de fond déjà sur le marché.

3. Les traitements de la crise

i. Les traitements symptomatiques

▪ Le paracétamol

Le paracétamol est un antalgique de palier I et un antipyrétique. Il fait partie de la famille des paraminophénols. Son mécanisme d'action précis est mal connu mais il inhiberait la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires.

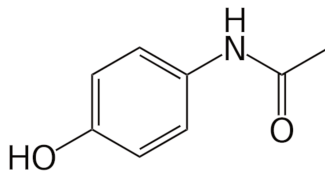


Figure 35. Structure chimique du paracétamol

Sa posologie chez l'adulte est de 1g par prise 3 à 4 fois par jour, toutes les 6 heures.

Le paracétamol est une molécule largement utilisée de par son profil de sécurité. On peut noter quelques troubles hématologiques exceptionnels ainsi que des troubles hépatiques en cas de surdosage ou de prise d'alcool concomitante.

En cas de surdosage, le NAPQI, molécule électrophile qui devient toxique pour le foie, pouvant entraîner une hépatite fulminante. L'antidote est l'acétylcystéine.

▪ Le paracétamol codéiné

L'ajout de codéine permet d'amplifier l'action antalgique mais augmente le nombre d'effets indésirables tels que des nausées, vomissement et de contre-indications, asthme, insuffisance respiratoire et insuffisance hépato-biliaire.

- Le paracétamol caféiné

L'ajout de caféine permet d'augmenter la biodisponibilité du paracétamol afin d'en augmenter son activité sans pour autant en augmenter son dosage.

- Les AINS

Plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés pour soulager les crises de migraine.

L'ibuprofène et le kétoprofène sont les plus utilisés dans cette indication.

Ils agissent par inhibition des COX plaquettaires et de la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires.

Cependant ils sont à utiliser avec précaution car ils entraînent bon nombre d'effets indésirables tels que des ulcères et/ou hémorragies gastro-duodénaux, une IRA fonctionnelle par inhibition de la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices rénales.

L'ibuprofène s'administre à la posologie de 200 à 400 mg en cas de crise à renouveler toutes les 4 à 6 heures si besoin au maximum 3 fois par jour.

- Le tramadol

Le tramadol est un antalgique de pallier II appartenant à la famille des opiacés. Son utilisation dans la migraine est limitée car il n'agit pas sur la composante inflammatoire.

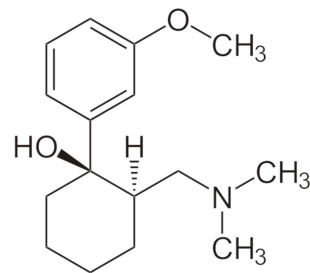


Figure 36. Structure chimique du tramadol

Il est possible de l'administrer seul ou en association au paracétamol. La dose d'attaque est de 50 à 100 mg par prise toutes les 4 à 6 heures si la crise ne passe pas sans dépasser 400mg/24h.

Le tramadol peut entraîner des nausées, vomissements par ralentissement de la motilité intestinale, mais également somnolence, vertiges, sensation de malaise etc...

Au vu de ces nombreux effets indésirables il est primordial pour le pharmacien d'informer et de sensibiliser le patient à ces derniers ainsi que sur le comportement à adopter.

En plus de ces effets indésirables, il existe un risque important d'accoutumance pouvant engendrer des céphalées chroniques d'origine iatrogène.

- Les dérivés de l'ergot de seigle

Les dérivés de l'ergot de seigle sont des médicaments intéressants dans le traitement des crises de migraine. Cependant ils sont peu utilisés en raison de leurs nombreux effets indésirables.

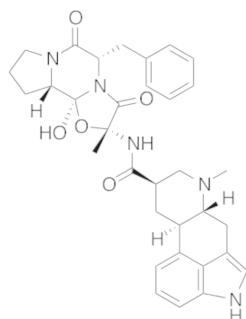


Figure 37. Structure chimique de la dihydroergotamine

Ils agissent comme agonistes des récepteurs 5HT₂, dopaminergiques mais également α -adrénergiques. Cette non-spécificité d'action entraînent bon nombre d'effets indésirables dont notamment l'ergotisme qui est une vasoconstriction des extrémités pouvant aller jusqu'à la gangrène.

D'autres effets indésirables peuvent être observés avec ce type de traitement tels que des effets cardiovasculaires à savoir de l'hypertension artérielle ou encore un syndrome de Raynaud. Mais également des effets digestifs tels que des nausées et des vomissements ainsi que des vertiges.

Leur association avec les triptans n'est pas conseillée au vu de l'augmentation importante de la pression artérielle et des risques cardiovasculaires induits.

Ils sont également, métabolisés par le CYP450 3A4. Il est donc important pour le pharmacien de veiller aux possibles interactions médicamenteuses avec les inducteurs et inhibiteurs de ce cytochrome.

Les dérivés de l'ergot de seigle sont souvent associés à la caféine afin d'augmenter leur rapidité d'absorption.

ii. Les triptans

Les triptans se placent comme la famille de référence de traitements de la crise de migraine. Ils sont à prendre en tout début de la phase algique afin d'avoir une efficacité maximale, que ce soit dans la prise en charge de la MSA ou la MAA.

Ce sont des agonistes sérotoninergiques des récepteurs 5HT_{1B/1D/1F}. L'activation de ces récepteurs entraîne une inhibition du relargage de substances vasodilatatrices ainsi que des substances pro-inflammatoires neurogènes des vaisseaux à l'origine de la crise de migraine.

La posologie des triptans est d'un comprimé au début de la crise qui peut être renouvelé au maximum une fois dans la journée sauf pour le zolmitriptan dont la posologie maximale quotidienne est de 4 comprimés dosés à 2,5 mg.

En terme de pharmacocinétique ce sont des médicaments qui possèdent une bonne absorption qui leur permet d'agir très rapidement ($t_{1/2}$ = 2-3h). Leur délai d'action est de 15 à 45 minutes.

L'almotriptan, le rizatriptan, le sumatriptan et le zolmitriptan sont métabolisés par les monoamines oxydases.

Le frovatriptan, l'eletriptan et le naratriptan sont métabolisés par le cytochrome CYP 450 3A4, ils sont donc sujets aux interactions médicamenteuses avec les inducteurs et inhibiteurs de ce cytochrome.

De plus, ils possèdent une demi-vie de 4 à 6h. Ainsi le délai entre deux prises doit être d'au minimum 4 heures.

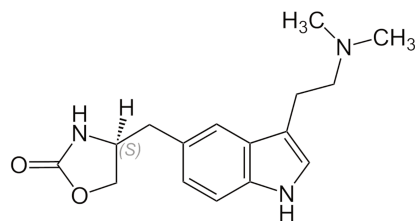


Figure 38. Structure chimique du zolmitriptan

Les triptans, lorsqu'ils sont pris trop régulièrement, peuvent exposer le patient à certains effets indésirables nommés « *Syndrome des Triptans* » ceci regroupant oppression thoracique, somnolence, vertige, asthénie et sensation de chaleur ou de froid.

La prise de triptan conjointement avec un ISRS, un IMAO, ou tout autre traitement qui augmenterait les concentrations synaptiques en sérotonine, pourrait entraîner un syndrome sérotoninergique dont les signes sont convulsions, sueurs, perte de conscience, hyperthermie et hyperréflexie.

Il n'existe pas de grandes différences structurales entre chaque molécule mais il existe une importante variabilité de réponse inter-individuelle. C'est pourquoi un triptan peut être efficace chez une personne et non chez une autre. Si un triptan est inefficace chez un patient il est possible de changer de médicament tout en restant dans la même classe thérapeutique.

iii. *Imigrane*[®] spray nasal

Le sumatriptan par voie nasale a une indication dans le traitement de la crise de migraine avec ou sans aura, tout particulièrement chez les patients présentant des nausées, vomissements et chez qui la voie orale n'est pas adaptée.

L'imigrane[®] spray nasal s'utilise chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. La posologie recommandée est d'une pulvérisation dans une seule narine.

Il est conseillé d'utiliser la posologie de 10 mg en première intention. Dans le cas où la crise ne disparaît pas, la posologie de 20 mg est nécessaire.

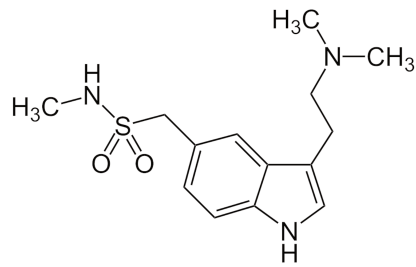


Figure 39. Structure chimique du sumatriptan

À noter que si la crise ne disparaît pas après la première pulvérisation, il faut attendre un délai d'au moins 2 heures avant la prochaine pulvérisation sans dépasser deux pulvérisations par jour.

III. Innovations thérapeutiques et pistes pharmacologiques

a. Les gépants

1. Pharmacodynamie

Les gépants sont de petites molécules, antagonistes du CGRP, capables d'inhiber son action au niveau de son récepteur situé au niveau du ganglion trigéminal.

Ces molécules ont montré des résultats équivalents à ceux des triptans durant les phases cliniques mais avec quelques avantages tout de même :⁽⁵¹⁾

- Ces molécules ne possèdent aucun effet vasoconstricteur et peuvent donc être administrées chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires
- Elles peuvent être utilisées en traitement de crise mais également en prophylaxie de la crise de la migraine, aucune chronicisation de n'a été observée sous gépant évitant ainsi l'apparition de céphalées par abus médicamenteux

Cependant il existerait une potentielle toxicité hépatique, non démontrée à l'heure actuelle.

Storer, Goadsby et collaborateurs ont démontrés que l'administration intraveineuse d'olcégéant pouvait inhiber l'activité nociceptive centrale ainsi que la stimulation glutamatergique chez le chat.⁽⁵²⁾

Puis c'est plus tard que d'autres chercheurs ont émis l'hypothèse que l'action de ces molécules n'était pas centrale mais bien périphérique et qu'elles agissaient plus précisément au niveau du ganglion trigéminal, c'est à dire en dehors de la barrière hémato-encéphalique.⁽⁵²⁾

2. Telcagepant

Développé par les laboratoires Merck, il s'agit du « *gépant* » qui a été le plus étudié car il a donné de bons résultats dans le traitement des migraines épisodiques. Cependant, étant trop toxique pour le foie, les recherches ont cessé le 26 mars 2018.⁽⁵²⁾

Concernant son efficacité, il avait démontré une non-infériorité par rapport au zolmitriptan et au rizatriptan.⁽⁵²⁾

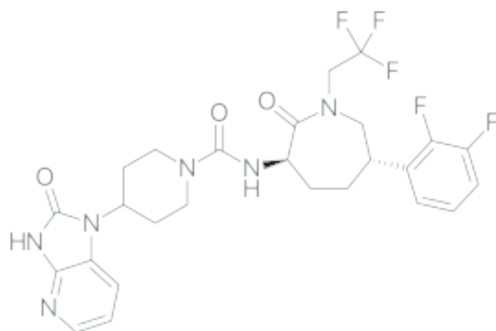


Figure 40. Structure chimique du telcagepant

3. Olcegepant

Dans une étude clinique de phase 2 menée sur 126 patients, l'administration intraveineuse d'olcegepant 2,5 mg s'est montré plus efficace que le placebo pour traiter la crise de migraine. En effet, 66% des patients ont répondu positivement au traitement par l'olcegepant contre 27% au placebo.

En termes d'effets indésirables, l'olcegepant est plutôt bien toléré car seulement un quart des patients ont signalé un ou plusieurs effet(s) indésirable(s). Parmi ces effets inattendus ont été relevés la paresthésie, des sensations de brûlures et/ou de picotements mais aucun effet indésirable grave.

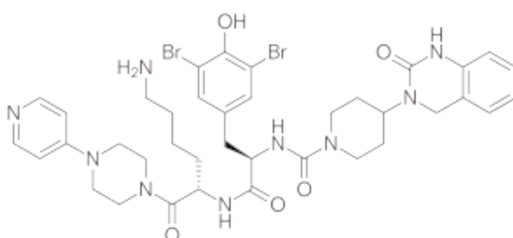


Figure 41. Structure chimique de l'olcegepant

Actuellement administré par voie intraveineuse durant les études, l'olcegepant devrait avoir une galénique adaptée à la voie orale facilitant ainsi sa prise quotidienne.

4. Ubrogepant et rimegepant

Il s'agit de deux autres gépants également en étude. Ils ont tous les deux passé la phase 2 des études cliniques.

Ils se sont tous les deux montrés supérieurs au placebo concernant la disparition des crises de migraine.

En termes d'effets indésirables, ces deux molécules sont plutôt bien tolérées. Sous ubrogepant, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des nausées, de la somnolence ainsi qu'une sécheresse buccale.⁽⁵²⁾

Sous ubrogepant il y a eu 2 sujets ayant une ALAT > 3N et 2 sujets ayant une ALAT > 5N. Ainsi, à l'heure actuelle des études plus poussées concernant les effets de l'ubrogepant sur le foie sont en cours.⁽⁵²⁾

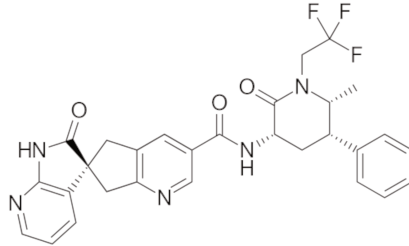


Figure 42. Structure chimique de l'ubrogepant

En conclusion, les gépants sont une arme très intéressante dans le traitement épisodique de la migraine.

Aussi bien dans le traitement de la crise où ils peuvent venir se placer comme solution chez des patients pour qui les triptans n'ont pas l'effet escompté, mais également en traitement de fond. De plus, leur prise quotidienne facilite l'observance et l'adhésion des patients au traitement tout en permettant de prévenir l'apparition de crise.

Ils sont très bien tolérés par l'organisme et bon nombre d'études concernant l'innocuité sur le foie sont en cours.

b. Les médicaments biologiques

1. Définition

Comme leur nom l'indique, ils sont issus du vivant, contrairement aux médicaments usuels issus de la synthèse chimique.

« Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Sont considérés comme médicaments biologiques : les médicaments immunologiques, les médicaments dérivés du sang et du plasma humain[...] ».⁽⁵³⁾

Les avantages de la production biologiques sont nombreux, cela permet notamment d'utiliser la grande capacité de reproduction des micro-organismes de vivants afin de produire en grande quantité le produit voulu.

En revanche ce type de production étant assez couteux, les études sont limitées et les traitements très couteux également.

Les médicaments biologiques existent maintenant depuis des décennies mais la mise au point de techniques plus sophistiquées comme celles des anticorps monoclonaux, permettent d'avoir des substances qui ciblent de manière très précise des mécanismes pathologiques au sein de l'organisme.

Il est intéressant de développer ce type de médicament dans la prise en charge de la migraine en ciblant notamment le CGRP endogène ou en bloquant son récepteur par le biais d'immunoglobulines développées de manière spécifique.

c. Les anti-CGRP

1. Pharmacodynamie

Les anti-CGRP exercent leur action pharmacologique en se fixant au récepteur du CGRP (*cf figure 14*), retrouvé principalement au sein du ganglion trigéminal.

Ces anticorps monoclonaux vont se lier de manière compétitive et spécifique au CGRP et ainsi inhiber sa fonction au niveau de son récepteur.⁽⁵⁴⁾

Cette action de la part des anti-CGRP empêche d'une part le signal nociceptif et d'autre part la vasodilatation des vaisseaux cérébraux engendrée par le CGRP.

2. Une nécessité de développer de nouvelles molécules

Les anti-CGRP agissent par deux mécanismes d'action qui aboutissent à la même réponse :

- Soit en bloquant directement le CGRP
- Soit en inhibant son récepteur

Il s'agit de la première classe de médicaments pensée et développée en première intention pour la migraine. En effet, les autres traitements de fond déjà sur le marché avaient d'abord été développés pour d'autres indications telles que la dépression, le traitement des crises d'épilepsie etc...

Les traitements de fond actuellement présents sur le marché présentent beaucoup trop d'effets indésirables. De plus, près de 80% des patients ne prennent pas leur traitement de fond pendant au moins 3 mois sur 12 mois.⁽⁵⁵⁾

Avec les traitements de fond actuels, 20% des patients ne répondent à aucun de ces traitements et se retrouvent dans une impasse thérapeutique.

d. L'erenumab-aooe

1. La composition physico-chimique

L'erenumab est une IgG₂ dont la structure générale est comparable à celle d'un monomère d'immunoglobuline humaine : il est constitué de chaînes d'acides aminés et de fragments glucidiques, formant deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, le tout maintenu par des ponts disulfures.

Une chaîne légère pèse environ 25 kDa et une chaîne lourde approximativement 50 kDa.

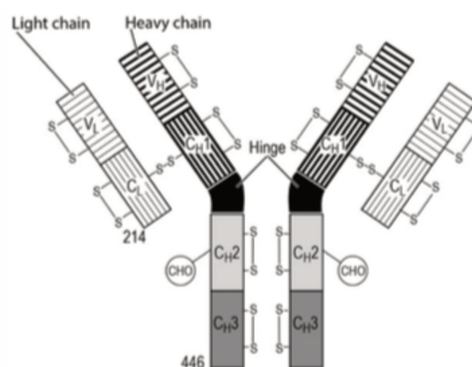


Figure 43. Schéma général d'une IgG⁽⁵⁶⁾

Chaque chaîne légère est composée d'une région variable, région qui se lie à l'antigène : c'est le paratope, et d'une région constante alors que les chaînes lourdes sont composées d'une région variable et de trois domaines constants.

Les deux chaînes lourdes sont toujours reliées entre elles par la région *hinge*, ou zone charnière, région variable riche en cystéine et en proline. Cette région confère à l'immunoglobuline sa flexibilité.

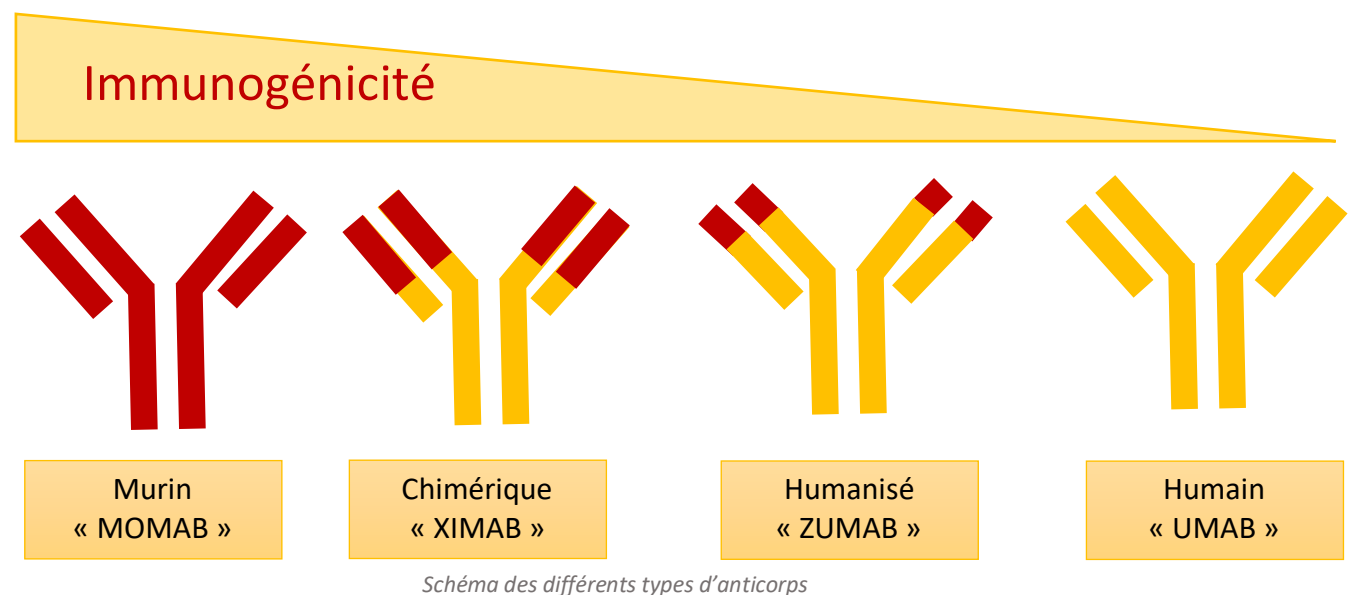
2. Développement

L'erenumab a été développé et produit par les laboratoires Amgen à l'aide de cellules ovariennes de hamster chinois.⁽⁵²⁾

La FDA a donné son autorisation de mise sur le marché le 17 mai 2018 à Amgen et Novartis pour la commercialisation de cet anticorps monoclonal sous le nom de Aimovig® en deux dosages : 70 et 140 mg.

L'injection se fait tous les mois, en sous-cutanée et par le patient lui-même.

L'erenumab est le seul des 4 anticorps développés dans la prévention et le traitement des crises de migraine à être entièrement humain. C'est un avantage considérable car cela permet d'obtenir une spécificité vis à vis du récepteur beaucoup plus importante chez l'Homme.



Il s'agit également du seul anticorps à être développé dans la migraine ciblant le récepteur au CGRP et ne ciblant pas le CGRP lui-même à l'inverse des autres anticorps actuellement en développement.

D'un point de vue pharmacocinétique, la biodisponibilité lors de l'injection en sous-cutanée est de l'ordre de 40 à 74%.

Cette approche a été choisie pour trois raisons⁽⁵²⁾ :

- (1) Cibler le récepteur apporte davantage de puissance à l'inhibition du CGRP en raison de la conformation spatiale de l'anticorps et des sous-unités.
- (2) Cela permet d'avoir une grande spécificité du récepteur au CGRP et d'éviter les effets collatéraux en agissant sur d'autres récepteurs par exemple.
- (3) La demi-vie plasmatique des anticorps étant augmentée, les injections sont de plus en plus espacées ce qui permet d'améliorer l'observance, la qualité de vie des patients mais également de diminuer les effets secondaires.

3. Efficacité et sécurité

Afin de mesurer l'efficacité de l'erenumab, une étude internationale randomisée et en double aveugle, a été menée durant 4 semaines chez des patients adultes atteints de migraines chroniques et épisodiques. À J₀ certains ont reçu une injection sous-cutanée d'erenumab 70 mg, un autre sous-groupe s'est vu administrer une injection sous-cutanée d'erenumab 140 mg, alors que le dernier sous-groupe a reçu un placebo.⁽⁵⁷⁾

Chaque jour les patients devaient renseigner un agenda électronique en y reportant des informations concernant la survenue ou non d'une éventuelle migraine ainsi que de l'utilisation d'un traitement autre que celui qu'ils avaient reçu.

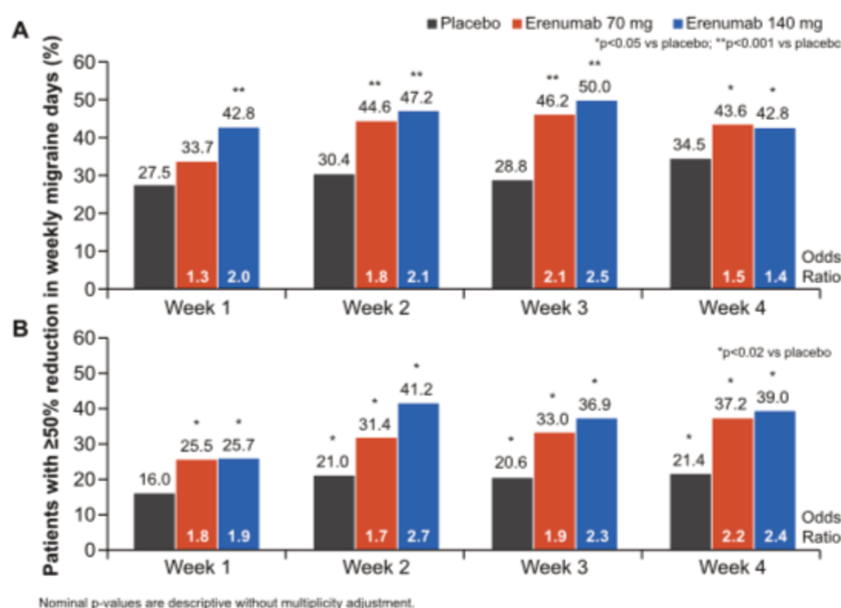


Figure 44. Proportion des patients avec >50% de réduction de jour de migraine dans la semaine pendant le premier mois dans les migraines épisodiques (A) et les migraines chroniques (B)⁽⁵⁷⁾

En conclusion de cette étude, erenumab montre une efficacité dès le premier mois d'utilisation par rapport au placebo chez les patients souffrant de migraines chroniques et épisodiques.

Concernant le profil de sécurité l'erenumab possède quelques avantages non négligeables par rapport aux autres médicaments déjà présents sur le marché.

L'érenumab étant un anticorps, il est éliminé par le système réticulo-endothélial, c'est à dire par les monocytes et les cellules endothéliales ce qui lui permet de ne pas être toxique pour les systèmes d'excrétion tels que les reins ou le foie au vu de la taille importante des anticorps (150 kDa).

D'autre part, les autres traitements de la migraine ont été trouvés par hasard. En effet, il s'agit pour la plupart d'antidépresseurs, de médicaments à visée cardiovasculaire ou encore d'antiépileptiques. Or pour les anticorps il est préférable qu'il n'agisse que sur une seule voie d'action et n'interfèrent pas ailleurs afin d'avoir une sélectivité d'action maximale et ainsi le moins d'effet indésirable possible.

- Erenumab et pression artérielle

Une étude a été menée afin de vérifier l'inocuité de l'érenumab sur la pression artérielle. Pour se faire, la pression artérielle a été mesurée chez les patients à t₀, puis toutes les 4 semaines. Les mesures de tension ont été effectuées au moins toutes les 5 minutes et les sujets étant allongés sur le dos depuis 5 minutes.

Il n'y a pas eu de différences notables entre le placebo et le principe actif chez les patients présentant dans les deux groupes une augmentation de la PAS ≥ 20 mmHg entraînant leur pression artérielle systolique à 140 mmHg.

- Erenumab, triptans et risque cardiovasculaire

	Adverse Events Factors		Serious Adverse Events		Cardiovascular Risk		
	Triptan/Ergot users	Non-users	Triptan/Ergotusers	Non-users	0	≥1 CV risk factors	≥2
Placebo	49.6%	47.9%	1.9%	0.8%	47.4%	46.3%	54.2%
Erenumab	47.4%	47.2%	1.7%	0.5%	44.8%	46.4%	51.1%

Figure 45. Lien entre érenumab, triptan et risque cardiovasculaire⁽⁵²⁾

Une étude réalisée par Winner P. et collaborateurs n'a montré aucun lien de cause à effet entre l'administration d'érenumab, la prise concomitante de triptan et la survenue d'évènements indésirables.

- Erenumab et immunogénicité

Durant les phases 2 et 3 des études cliniques, les taux d'anticorps anti-erenumab ont été contrôlés. La conclusion de cette étude a été que les anticorps anti-erenumab n'ont eu aucun impact clinique sur les individus.⁽⁵²⁾

De plus, même au sein du groupe synthétisant des anticorps anti-erenumab, la biodisponibilité du principe actif était sensiblement identique au groupe ne produisant pas d'anticorps anti-erenumab.

e. Quelques molécules en voie de développement

Ces trois molécules ci-après ont toutes passées la phase 3 des études cliniques.

1. Fremanezumab-vfrm

Le Fremanezumab est un IgG₂ humanisé à 95% et murin à 5% qui, contrairement à l'erenumab, diffère par son mode d'action puisqu'il cible directement le ligand à savoir le CGRP et non pas son récepteur.

Il est synthétisé en utilisant des ovocytes d'hamster chinois.

Le Fremanezumab est également à l'étude dans le traitement des migraines d'origines post-traumatiques bien que les anticorps monoclonaux soient surtout à l'essai pour le traitement des migraines pharmacorésistantes.

Ce médicament peut être administrer par le patient lui-même en sous-cutanée, soit mensuellement (225 mg) soit trimestriellement (675 mg), à l'aide d'un stylo auto-injecteur préchargé.

Le Fremanezumab, développé par les laboratoires Teva sous le nom Fremanezumab-vfrm ou Ajovy®, a reçu l'approbation par la FDA en septembre 2018.

2. Galcanezumab

Comme le Fremanezumab, le Galcanezumab agit en bloquant directement le CGRP lui-même. Il s'agit du troisième traitement arrivé sur le marché aux Etats-Unis ciblant le CGRP ou son récepteur. Il a été développé par le laboratoire Eli Lilly courant 2017 et a été approuvé par la FDA en septembre 2018.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type IgG₄ humanisé à 90% et murin à 10%. Il est produit à l'aide d'ovocytes d'hamster chinois.

Il est également indiqué dans la prévention et le traitement des migraines chroniques et épisodiques. Il est administré en sous-cutanée tous les mois par le patient lui-même en deux doses : soit 120 mg soit 240 mg.

Aux Etats-Unis, le Galcanezumab est commercialisé sous le nom de Emgality®.

3. Eptinezumab

L'éptinezumab est un anticorps monoclonal IgG₁ humanisé à 90% qui cible le CGRP. Il est produit à partir de levures.

Il s'agit du seul anticorps anti-CGRP qui possède l'azote de son carbohydrate lié ce qui lui permet de réduire le risque de réaction immunitaire par la voie du complément et celle de la cytotoxicité immunitaire.

L'eptinezumab, développé par les laboratoires Alder, est administré par voie intraveineuse tous les trois mois en deux dosages possibles, 100 et 300mg maintenus pendant un an.

4. Quelques limites

Ces nouveaux traitements issus des biotechnologies ont un prix élevé et donc par conséquence ne seront pas indiqués pour tous les patients mais uniquement ceux pour qui il n'existe aucune alternative thérapeutique.

Aux États-Unis, le coût de ce traitement représente 6.900 dollars/an/patient soit 575 dollars/mois/patient pour chacune des doses d'Aimovig.
Or les traitements de fond déjà sur le marché sont génériques et donc coûtent moins chers.

De plus, cela prend des mois afin de savoir si un patient répond ou non à un traitement de fond, dans quelles mesures et quels sont les effets indésirables, or Aimovig ne sera pas le traitement de 1^{ère} ligne donc il va falloir des mois voire des années afin que les patients puissent en bénéficier.

Lors des essais cliniques il n'y a eu aucun problème quant à la survenue d'effets indésirables graves sur le long terme, mais la suppression du CGRP pourrait, dans le temps, accroître le risque de développer une HTA, un AVC ou un IDM.

Quatre anti-CGRP devraient être disponibles sur le marché dans les années à venir avec la même efficacité et la même tolérance qu'Aimovig®, ce qui pourrait peut-être dans quelques années faire baisser les prix de cette classe de médicament et ainsi les rendre davantage accessibles.

IV. Les traitements non pharmacologiques

a. L'homéopathie

1. La prise en charge chez l'adulte

La prise en charge de la crise de migraine par l'homéopathie peut, ou non, être accompagnée d'un traitement de fond préalablement mis en place par un homéopathe. Le traitement de la crise peut être choisi en fonction de certaines caractéristiques rendant la crise de migraine spécifique, tels que le moment de survenu de la douleur, l'origine de la douleur ou encore le facteur déclenchant de la crise.

Contrairement à l'allopathie, pour soulager les crises de migraines les prises devront être très fréquentes, à savoir toutes les heures, voire toutes les demies-heures, et ce jusqu'à disparition totale des symptômes.

Tableau I : Traitements homéopathiques selon le type de migraine(58)

Type de migraine	Souches homéopathiques
Migraines gauches	Lachesis 5 à 9 CH Naja 4 à 5 CH Spigelia 4 à 5 CH
Migraines droites	Chelidonium 5 à 7 CH Iris versicolor 7 à 15 CH Lycopodium 4 à 7 CH Sanguinaria 4 à 7 CH
Migraines liées au stress et à la fatigue	Anacardium orientale 9 à 15 CH Ignatia 9 à 15 CH Kalium phosphoricum 9 à 15 CH Nux vomica 5 à 15 CH Phosphoricum acidum 9 à 15 CH Zincum metallicum 7 à 15 CH
Migraines liées à des troubles gastriques	Iris versicolor 5 à 15 CH Kalium bichromicum 4 à 7 CH
Migraines hormonales	Actaea racemosa 5 à 15 CH Cyclamen 5 à 15 CH Ignatia amara 7 à 15 CH
Migraines ophtalmiques	Cyclamen 9 à 15 CH Gelsemium 9 à 15 CH Iris versicolor 9 à 15 CH

Tableau II : Traitements homéopathiques selon le moment de survenu de la crise(59)

Moment de survenu de la crise	Souches homéopathiques
Au réveil	Nux vomica Lachesis
Dans la matinée	Gelsemium, Natrum muriaticum Nux vomica, Pulsatilla
À midi	Sanguinaria, Glonoinum, Spigelia
L'après-midi	Nux vomica, Chelidonium, Lycopodium clavatum
Le soir	Pulsatilla
La nuit	Arsenicum album, Luesinum

Tableau III : Traitements homéopathiques selon le facteur déclenchant de la crise de migraine(59)

Facteurs déclenchant de la crise	Souches homéopathiques
Abus de bière	Aloe
Abus de café	Coffea
Altitude	Coca
Bain froid	Antimonium crudum
Bain chaud	Pulsatilla, Gloinoinum
Constipation	Alumina, Bryonia, Podophyllum
Courant d'air	Silicea
Efforts intellectuels	Anacardium orientale, Calcarea phosphorica, Kalium phosphoricum
Excès de table	Antimonium crudum, Nux vomica
Excès sexuels	Phosphoricum acidum, Staphysagria
Excès de tabac	Ignatia amara
Exposition au soleil	Gelsemium, Gloinoinum, Natrum muriaticum
Pollution de l'air (CO₂)	Ammonium carbonicum

2. La prise en charge en pédiatrie

Une étude a été menée chez des enfants par Danno K et collaborateurs en Février 2013. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'homéopathie dans la prévention et le traitement de la migraine en pédiatrie.⁽⁶⁰⁾

Cette étude a été menée sur 168 enfants âgés de 5 à 15 ans ayant tous, été diagnostiqué ou étant probablement migraineux selon les critères IHS 2004.

Au cours de cette étude, les chercheurs ont mesuré la fréquence, l'intensité et la durée des crises de migraines chez ces enfants durant les 3 mois précédant l'inclusion à l'étude et les 3 mois qui suivirent la prise de traitement.

Le second critère d'évaluation était l'absentéisme à l'école.

Toutes les données ont été collectées par le biais de questionnaires remplis par le médecin et le patient ou son/ses parent(s).

Concernant les résultats de l'étude, la fréquence, l'intensité et la durée des crises de migraine ont significativement diminué durant les 3 mois qui ont suivi la prise du traitement homéopathique.

Les enfants manquaient moins l'école à l'issue des 3 mois après l'inclusion à l'étude : 2 jours d'absence contre 5,5 jours d'absence avant l'inclusion à l'étude.

Le traitement de fond le plus souvent administré était : Ignatia amara 9 CH (25%) ; Lycopodium clavatum (22%) ; Natrum muriaticum (21%) ; Gelsemium (20%) ; Pulsatilla 15 CH (12%).

Le traitement administré en cas de crise : Belladonna 9 CH (32%) ; Ignatia amara 15 CH (11%) ; Iris versicolor 9 CH (10%) ; Kalium phosphoricum 9 CH (10%) ; Gelsemium 15/30 CH (9%).

En conclusion de cette étude, nous pouvons tout de même remarquer que l'homéopathie semble avoir un réel impact positif sur la prévention et le traitement de la crise de migraine chez l'enfant. Cependant, il est tout de même important de prendre du recul car il s'agit là d'une étude isolée.

De plus, nous savons qu'il existe une composante psycho-somatique non négligeable dans cette maladie et dans l'utilisation de l'homéopathie.

b. La phytothérapie

1. La grande camomille (*Tanacetum parthenium*)

La grande camomille est une plante reconnue par l'OMS pour son utilité dans la prise en charge de la migraine. Elle a été très largement utilisée à travers les époques.

Ses parties aériennes sont séchées et peuvent être soit utilisées en tisane, soit utilisées directement en extrait de plante vendu en pharmacie. Il s'agit d'un traitement de fond, à prendre sur plusieurs mois, visant ainsi à réduire la fréquence et l'intensité des crises de migraine.



Figure 46. Parties aériennes de la grande camomille

La grande camomille agirait contre les crises de migraine par le biais :

- D'une activité anti-inflammatoire grâce à un composé nommé la tanétine qui est un flavonoïde permettant d'inhiber la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires.
- D'une activité sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux cérébraux grâce à l'extrait chloroformique qui agirait en bloquant les canaux potassiques.

2. L'écorce de saule blanc (*Salix alba*)

L'écorce de saule blanc possède, grâce à la présence de dérivés salicylés, des activités anti-inflammatoire, analgésique et antiagrégant plaquettaire démontrées. Ces propriétés étant similaires à un AINS, l'écorce de saule blanc peut être conseillé dans le traitement et la prise en charge de la crise de migraine.



Figure 47. Feuilles de *Salix alba*

Cependant, pour les femmes enceintes, les enfants, ou encore les personnes ayant eu des antécédants d'ulcères gastro-duodénaux, ou encore chez les personnes hypertendues, il est déconseillé d'envisager ce type de produit.

3. La reine des prés (*Filipendula ulmaria*)

Tout comme l'écorce de saule blanc, les sommités fleuries séchées de la reine des prés sont riches en dérivés salicylés lui conférant un pouvoir anti-inflammatoire.



Figure 48. La reine des prés

Ses indications sont donc les mêmes que celles de l'écorce de saule blanc.

4. La caféine

La caféine est une molécule extraite du café pouvant être utilisée lors des crises de migraine et céphalées. En effet, lors de l'apparition des premiers symptômes, la caféine permettrait de limiter l'intensité de la douleur.

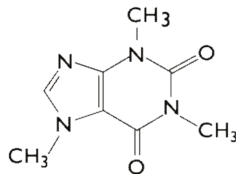


Figure 49. Structure chimique de la caféine

En revanche, une prise trop fréquente de caféine au long court pourrait engendrer une hausse de la fréquence cardiaque et augmenter ainsi le risque de céphalées de tension.

c. L'aromathérapie

L'aromathérapie est une médecine dite naturelle qui consiste en l'utilisation des huiles essentielles.

Afin de traiter les crises de migraine, l'huile essentielle la plus couramment utilisée est la menthe poivrée en usage externe, à appliquer directement sur les tempes. Elle est fréquemment présentée sous la forme de roll-on ou de baume.

D'autres huiles essentielles sont également utilisées telles que les huiles essentielles de carotte, de marjolaine, ou encore de cyprès, par voie orale sur un comprimé neutre.⁽⁶¹⁾

Cependant les huiles essentielles sont à utiliser avec précaution, en effet bien que d'origine naturelle, elles sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 7 ans, la personne asthmatique en raison de la potentielle survenue de bronchospasme ou encore déconseillées chez les personnes ayant une tension artérielle non stabilisée par traitement.

d. L'oligothérapie

Les oligoéléments principalement retrouvés dans la prévention des crises de migraine sont le cobalt et le manganèse sous forme d'ampoules buvables Oligosol® à l'officine.

e. Les thérapies cognitivo-comportementales

1. L'hypnose

L'hypnose est définie comme étant un « état voisin de celui du sommeil, provoqué par des manœuvres de suggestion ».

La première étape consiste en une relaxation complète du sujet, puis en une focalisation sur un ou plusieurs élément(s).

Selon une étude menée par D. Annequin et collaborateurs en 2005, sur 38 enfants âgés de 6 à 15 ans présentant au moins 3 crises de migraines par mois selon les critères IHS, 3 groupes ont été formés :⁽⁶²⁾

- Un groupe témoin sans traitement de fond
- Un groupe relaxation (avec 12 sessions sur 3 mois)
- Un groupe hypnose (avec 12 sessions sur 3 mois).

Durant 6 mois l'enfant quantifiait sur un questionnaire l'intensité ainsi que la durée de la crise de migraine.

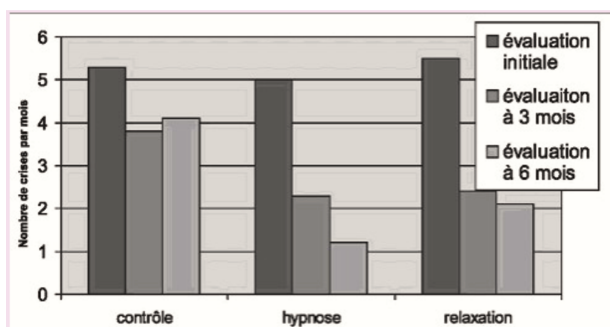


Figure 51. Nombre de crises par mois⁽⁶²⁾

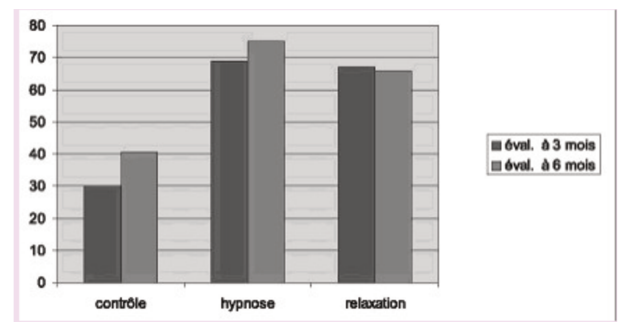


Figure 50. Pourcentage de crises dont l'intensité diminue d'au moins 50 %, une heure après le traitement de crise⁽⁶⁰⁾

D'après cette étude, il semble que, chez l'enfant l'apprentissage de l'hypnose et de méthodes de relaxation, permettent d'améliorer, voire de constituer un véritable un traitement de fond pour le patient migraineux.

Il est intéressant de noter que l'utilisation de l'hypnose permettrait de réduire considérablement l'utilisation d'antalgique notamment chez les plus jeunes et d'enrayer de mauvaises habitudes.

2. L'acupuncture

L'acupuncture vient du latin qui signifie aiguille et piqûre. Il s'agit d'une thérapeutique qui consiste à introduire de très fines aiguilles à des endroits très précis de tissus ou d'organes.

Cependant l'efficacité de l'acupuncture dans le traitement de la migraine reste à l'heure actuelle controversée.

3. L'ostéopathie

L'ostéopathie est basée sur des techniques de manipulation globale du corps humain (os, muscles, etc...).

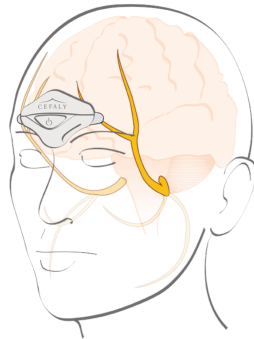
L'hypothèse se veut que l'étiologie de la migraine serait un désordre mécanique ayant une répercussion fonctionnelle.

Cependant, il n'existe aucune preuve scientifique à ce jour permettant d'affirmer, ni même d'infirmer que l'ostéopathie ait une réelle efficacité dans la prévention et le traitement des crises de migraine.

f. Les dispositifs médicaux

1. Cefaly®

Cefaly® est un dispositif médical ayant le marquage CE, certifié ISO médical. Il s'agit d'un objet qui se place directement sur le front de l'individu à l'aide d'un bandeau.



Il permet de stimuler de manière externe le nerf trijumeau, au moyen de micro-impulsions sur la branche supérieure de ce dernier afin de modifier le seuil de déclenchement de la migraine et ainsi de traiter et de prévenir les crises de migraines.⁽⁶³⁾

Il s'adresse aux patients souffrant de migraines avec ou sans aura assez fréquentes, c'est à dire au moins 3 par mois, chez qui la consommation médicamenteuse doit être revue impérativement à la baisse.

Cefaly® est un dispositif non pris en charge par la sécurité sociale qui a un coût de 349€ en France sans les électrodes magnétiques.

2. GammaCore®

GammaCore est un dispositif qui agit en envoyant un signal électrique au travers de la peau au nerf vague permettant de réguler la nociception afin de soulager les migraines. Contrairement à Cefaly, GammaCore s'utilise donc au niveau du cou.

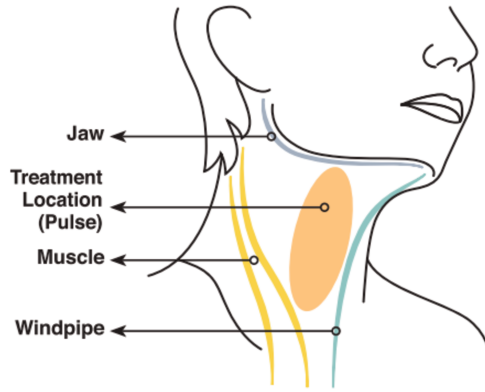


Figure 52. Lieu d'application du gammaCore⁽⁶⁴⁾

Une fois l'appareil en marche, il est possible pour l'utilisateur de choisir l'intensité de la stimulation qu'il va vouloir s'administrer, ensuite il est indispensable de recouvrir les électrodes avec le gel fourni avant de délivrer la stimulation.

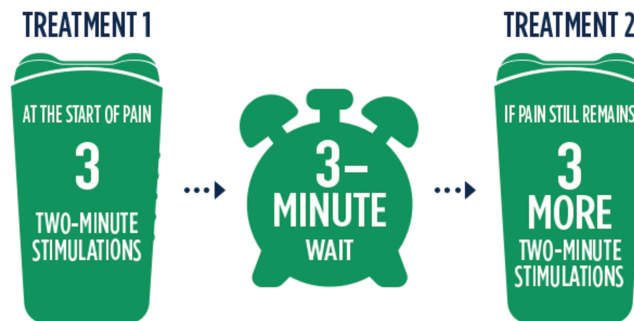


Figure 53. Schéma d'utilisation recommandé pour une migraine épisodique⁽⁶⁴⁾

Le schéma recommandé est de 3 stimulations de 2 minutes chacune avec 3 minutes d'intervalles entre chaque stimulation.

Si la douleur persiste, il est possible de répéter l'opération en appliquant 3 autres stimulations de 2 minutes sans dépasser un total de 24 stimulations par jour.



Figure 54. Schéma recommandé pour le traitement d'une migraine⁽⁶⁴⁾

v. Pharmacien et prise en charge de la migraine à l'officine

a. Nouvelles thérapeutiques et prise en charge pharmaceutique

À l'aube de l'arrivée des nouvelles thérapeutiques indiquées dans la prévention des crises de migraine vues précédemment, le pharmacien d'officine doit se préparer à une toute nouvelle prise en charge du patient migraineux et cela à plusieurs niveaux.

1. Conservation et distribution des produits

S'agissant d'immunoglobulines il s'agit d'un produit de la chaîne du froid devant être conservé à une température comprise entre 2 et 8°C puis être injecté dans les 14 jours après la sortie du réfrigérateur sans dépasser 25°C.

De plus, le pharmacien doit avertir le patient de vérifier que la solution est bien limpide ou opalescente, qu'elle n'est pas jaune et ne contienne pas de flocon.

2. Pharmacovigilance

Certains patients pourront présenter des effets indésirables dus au médicament. Il est donc important pour le pharmacien de savoir reconnaître ces effets afin de savoir s'ils sont imputables, ou non, au médicament, si une visite chez le spécialiste est nécessaire afin de réévaluer de l'utilité du traitement instauré.

D'autre part, cela permet également de rassurer le patient avant la prise du médicament en cas d'inquiétude.

3. Éducation thérapeutique

Ces nouveaux patients seront, pour la plupart, des patients qui n'auront pas l'habitude de l'auto-injection par stylo. Cela peut parfois engendrer en plus, une appréhension ou une peur de l'aiguille.

Pour que l'auto-injection se passe dans les meilleures conditions, il existe des étapes à respecter :⁽⁶⁵⁾

- (1) La vérification du stylo : 30min à 1h après l'avoir sorti du réfrigérateur, vérifier le nom, la date de péremption, ainsi que la coloration de la solution.
- (2) **Asepsie de la zone** : nettoyer la zone d'injection choisie avec une compresse imbibée d'alcool
- (3) **Préparation de la peau** : Tendre la peau (bras/cuisse) ou pincer la peau (abdomen) créant un espace de 5cm.
- (4) **Injection** : Après avoir retiré le capuchon blanc, poser le stylo sur la peau en formant un angle de 90° puis appuyer pour entendre le « clic » et continuer d'appuyer pendant 15 secondes.

- (5) **Vérification** : Si la fenêtre d'inspection n'est pas devenue jaune c'est que la dose n'a pas été délivrée dans sa totalité.
- (6) **Élimination des déchets** : Jeter l'autoinjecteur SureClick®
- (7) **Examiner le point d'injection** : appliquer une pression s'il y a présence de sang. Ne pas frotter la zone d'injection

AIMOVIG en auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick®

Illustration des pièces

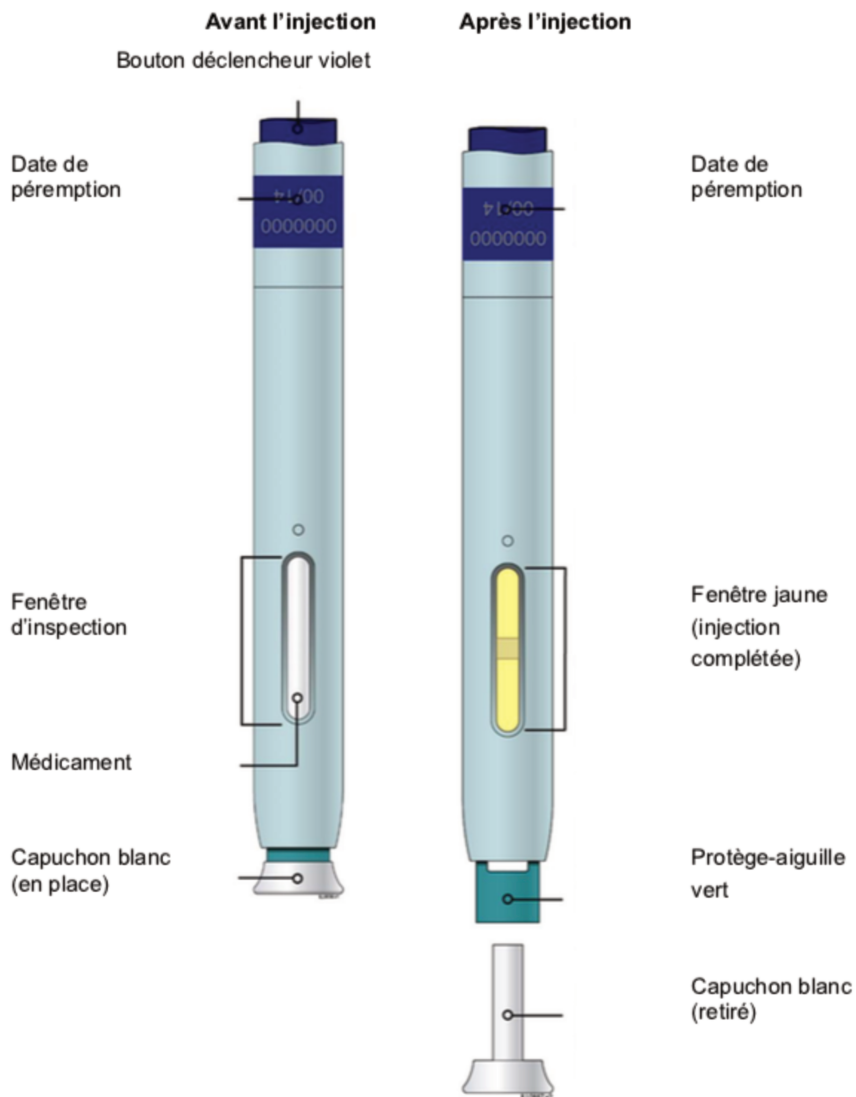


Figure 55. Schéma de l'autoinjecteur Aimovig⁽⁶⁵⁾

Le but de cette partie sera ici de voir comment au travers d'un cas pratique, réel et concret le pharmacien d'officine se place comme un « *point de contrôle* » stratégique dans le parcours de soin du patient migraineux, et comment il peut interagir avec ce dernier afin d'améliorer sa prise en charge.

b. Cas pratique

Docteur X

Médecin généraliste conventionné secteur 1
N°RPPS 10000233321

SUR RENDEZ-VOUS TOUS LES JOURS
FERME LE JEUDI

CABINET MEDICAL

3, RUE DU PROFESSEUR LAGUÉSSUE
59000 LILLE
Tél : 03.20.75.29.21
E-mail : docteur-x@gmail.com

À Lille, le 27/11/2018

Madame Y, 35 ans

- **VOGALENE LYOC 7,5MG LYOPHILISAT 16**
- **SPASFON LYOC 160MG LYOPHILISAT 5**
- **ESOMEPRAZOLE 40MG COMPRIME (INEXIUM)**
- **TOPALGIC LP 150MG CPR 30**

2 boîtes

- **TOPALGIC 50MG GELULE 30**

3 boîtes

- **BI-PROFENID LP 100MG CPR SEC 20**
- **ALMOGRAN 12,5MG CPR 12**
- **INEXIUM 40 CPR 28**
- **AVLOCARDYL 40MG**

2cp matin et soir pendant 1 mois AR 2 fois

- **LUDEAL GÉ 0,15MG/0,03MG CPR 3X21**
- **LEXOMIL 6MG CPR QUADRISECABLE 30**
- **LOPERAMIDE 2MG ALMUS GELULE 20**

2 boîtes

- **MEBERVERINE 200MG ZENTIVA CPR SEC30**
- **LYRICA 75MG GELULE 56**
- **NOCERTONE 60MG CPR 30**

QSP 1 MOIS ORDONNANCE À RENOUVELER DEUX FOIS

VISITES À DOMICILE : SAUF URGENCES,
APPELER AVANT 8 HEURES.

Docteur X.

Docteur X

Médecin généraliste conventionné secteur 1
N°RPPS 10000233321

SUR RENDEZ-VOUS TOUS LES JOURS
FERME LE JEUDI

CABINET MEDICAL

3, RUE DU PROFESSEUR LAGUÉSSE
59000 LILLE
Tél : 03.20.75.29.21
E-mail : docteur-x@gmail.com

À Lille, le 27/11/2018

Madame Y, 35 ans

▪ **VOGALENE LYOC 7,5MG LYOPHILISAT 16**

▪ **SPASFON LYOC 160MG LYOPHILISAT 5**

▪ **ESOMEPRAZOLE 40MG COMPRIME (INEXIUM)**

▪ **TOPALGIC LP 150MG CPR 30**
2 boîtes

▪ **TOPALGIC 50MG GELULE 30**
3 boîtes

▪ **BI-PROFENID LP 100MG CPR SEC 20**

▪ **ALMOGRAN 12,5MG CPR 12**

▪ **AVLOCARDYL 40MG**
2cp matin et soir pendant 1 mois AR 2 fois

▪ **LUDEAL GÉ 0,15MG/0,03MG CPR 3X21**

▪ **LEXOMIL 6MG CPR QUADRISECABLE 30**

▪ **LOPERAMIDE 2MG ALMUS GELULE 20**
2 boîtes

▪ **MEBERVERINE 200MG ZENTIVA CPR SEC30**

▪ **LYRICA 75MG GELULE 56**

▪ **NOCERTONE 60MG CPR 30**



Traitement symptomatique



Traitement des EI causés par les traitements



Traitement des EI potentiellement causés par les traitements



Traitement de fond

QSP 1 MOIS ORDONNANCE À RENOUVELER DEUX FOIS

Nombre de produits : 15

VISITES À DOMICILE : SAUF URGENCES,
APPELER AVANT 8 HEURES.

Ce qui doit interpeller dans un premier temps, c'est tout de suite le nombre de lignes. En effet, ici 15 spécialités sont prescrites pour ne prendre en charge, au final que 3 « pathologies ».

Ensuite, c'est la redondance des spécialités prescrites pour une même pathologie :

(1) Association de deux traitements de fond

- La patiente est-elle déjà allée consultée un neurologue ?
- S'agit-il du schéma thérapeutique de première intention ici mis en place ?

(2) Nombre important de spécialités liées au traitement de la crise

- Opioides sous forme à libération immédiate ET prolongée
- AINS LP
- Grande boîte de triptans

(3) Spécialités liées au traitement des effets indésirables des autres médicaments

Au total, ce sont au minimum 7 médicaments qui pourraient être retirés de cette prescription car d'utilité fortement discutable, soit la moitié de la prescription médicale.

Il existerait non seulement un intérêt économique mais également un confort de vie pour la patiente en terme d'observance de son traitement, de gestion des effets indésirables mais aussi et surtout d'efficacité de son traitement ainsi que de la prise en charge de sa pathologie initiale.

Le pharmacien d'officine a donc un vrai rôle à jouer et ce type d'ordonnance doit l'alerter au quotidien. Il peut discuter avec la patiente afin de l'alerter et de la sensibiliser au bon usage du médicament.

Enfin, rediriger la patiente vers un spécialiste, tel qu'un neurologue afin de mettre en place un traitement de fond adéquat est une solution qui peut être envisagée et permettra de diminuer le nombre d'antalgiques pris au quotidien, responsables de l'installation de céphalées chroniques quotidiennes.

ANNEXES

Annexe 1 : Échelle HIT-6

	JAMAIS	RAREMENT	DE TEMPS EN TEMPS	TRÈS SOUVENT	TOUT LE TEMPS
1 Lorsque vous avez des maux de tête, la douleur est-elle intense ?					
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 ?					
3 Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous allonger ?					
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 ?					
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 ?					
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 ?					
TOTAL					
Pour calculer le score total, additionnez les points obtenus pour chaque colonne	6 points par réponse	8 points par réponse	10 points par réponse	11 points par réponse	13 points par réponse
SCORE TOTAL =					
Un total inférieur à 55 est le témoin d'un impact léger ou modéré alors qu'un score supérieur à 55 est le signe d'un impact important à majeur					

Annexe 2 : Agenda des crises

Mois : Nombre de comprimé(s) par mois :

Jours	Profil de crise				Traitement		
	Durée de la migraine (en heures)	Intensité + / ++ / +++	Symptômes associés (N, V, IB, IL)	Facteurs déclenchants	Nom du médicament	Nombre de comprimé(s)	Réurrence (Oui/Non)
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							

N = nausées • V = vomissements • IB = intolérance au bruit • IL = intolérance à la lumière

BIBLIOGRAPHIE

1. Migraine [Internet]. Inserm. [cité 29 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine>
2. Loder S, Sheikh HU, Loder E. The Prevalence, Burden, and Treatment of Severe, Frequent, and Migraine Headaches in US Minority Populations: Statistics From National Survey Studies. *Headache J Head Face Pain*. févr 2015;55(2):214-28.
3. La migraine : généralités [Internet]. Migraine. [cité 29 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.migraine.fr/migraine/generalites/>
4. Stewart WF, Roy J, Lipton RB. Migraine prevalence, socioeconomic status, and social causation. *Neurology*. 10 sept 2013;81(11):948-55.
5. Lanteri-Minet M. Economic Burden and Costs of Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. janv 2014 [cité 30 juin 2018];18(1). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-013-0385-0>
6. Eising E, de Vries B, Ferrari MD, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM. Pearls and pitfalls in genetic studies of migraine. *Cephalalgia*. juin 2013;33(8):614-25.
7. Piane M, Lulli P, Farinelli I, Simeoni S, De Filippis S, Patacchioli FR, et al. Genetics of migraine and pharmacogenomics: some considerations. *J Headache Pain*. déc 2007;8(6):334-9.
8. 14-Genetics_French.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/HeadacheFactsheets/14-Genetics_French.pdf
9. Schoonman GG, Evers DJ, Ballieux BE, Geus EJ de, Kloet ER de, Terwindt GM, et al. Is stress a trigger factor for migraine? *Psychoneuroendocrinology*. 1 juin 2007;32(5):532-8.
10. Hashizume M, Yamada U, Sato A, Hayashi K, Amano Y, Makino M, et al. Stress and psychological factors before a migraine attack: A time-based analysis. *Biopsychosoc Med*. 18 sept 2008;2:14.
11. Huss D, Derefinko K, Milich R, Farzam F, Baumann R. Examining the Stress Response and Recovery Among Children With Migraine. *J Pediatr Psychol*. 1 août 2009;34(7):707-15.
12. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. déc 1996;384(6609):560-4.
13. Sauro KM, Becker WJ. The Stress and Migraine Interaction. *Headache J Head Face Pain*. oct 2009;49(9):1378-86.
14. Benedittis G, Lorenzetti A. Minor Stressful Life Events (Daily Hassles) in Chronic Primary Headache: Relationship with MMPI Personality Patterns. *Headache J Head Face Pain*. juill 1992;32(7):330-2.
15. Martin VT, Vij B. Diet and Headache: Part 1: Headache. *Headache J Head Face Pain*. oct 2016;56(9):1543-52.
16. Medina JL, Diamond S. The Role of Diet in Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 18(1):31-4.
17. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and Resolution Symptoms in Migraine: A Prospective Study in 100 Unselected Patients. *Cephalalgia*. sept 2006;26(9):1051-60.
18. Géraud G, Donnet A. Migraine et hypothalamus. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2013;169(5):372-9.

19. Peres MFP. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 déc 2001;71(6):747-51.
20. Borsook D, Erpelding N, Lebel A, Linnman C, Veggeberg R, Grant PE, et al. Sex and the migraine brain. *Neurobiol Dis*. août 2014;68:200-14.
21. Lip PZY, Lip GYH. Patent Foramen Ovale and Migraine Attacks: A Systematic Review. *Am J Med*. mai 2014;127(5):411-20.
22. Bugnicourt J-M, Garcia P-Y, Peltier J, Bonnaire B, Picard C, Godefroy O. Incomplete Posterior Circle of Willis: A Risk Factor for Migraine? *Headache J Head Face Pain*. juin 2009;49(6):879-86.
23. Syndrome de Chiari : une malformation rare du cervelet [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: https://www.allodocteurs.fr/maladies/maladies-rares/syndrome-de-chiari-une-malformation-rare-du-cervelet_6865.html
24. Anatomie du cerveau et du système nerveux [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). 2015 [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/anatomie-du-cerveau-et-du-systeme-nerveux/>
25. Moelle épinière - origine des nerfs périphériques [Internet]. [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: http://www.corpshumain.ca/Moelle_epi.php
26. Gatt M-T, Belin C. Migraines : points de vue d'un neurologue et d'un médecin de la douleur. *Rev Fr Psychosom*. 2008;34(2):87.
27. Nerf trijumeau. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Nerf_trijumeau&oldid=153045624
28. BUPHA_T_2015_KIMENAU_MARIE_SOPHIE.pdf [Internet]. [cité 14 août 2018]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2015_KIMENAU_MARIE_SOPHIE.pdf
29. Messlinger K, Fischer MJM, Lennerz JK. Neuropeptide Effects in the Trigeminal System: Pathophysiology and Clinical Relevance in Migraine. *Keio J Med*. 2011;60(3):82-9.
30. Edvinsson L. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and the Pathophysiology of Headache: Therapeutic Implications. *CNS Drugs*. 2001;15(10):745-53.
31. Messlinger K. The big CGRP flood - sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system. *J Headache Pain* [Internet]. déc 2018 [cité 30 août 2018];19(1). Disponible sur: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-018-0848-0>
32. Dussor G. Serotonin, 5HT1 agonists, and migraine: new data, but old questions still not answered. *Curr Opin Support Palliat Care*. juin 2014;8(2):137-42.
33. D'Andrea G, D'Arrigo A, Dalle Carbonare M, Leon A. Pathogenesis of Migraine: Role of Neuromodulators. *Headache J Head Face Pain*. juill 2012;52(7):1155-63.
34. Thieme E-Journals - Seminars in Neurology / Abstract [Internet]. [cité 18 août 2018]. Disponible sur: <https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1041021>
35. Quelle est la différence entre une migraine avec aura et une sans aura ? [Internet]. Allo docteurs. 2013 [cité 23 août 2018]. Disponible sur: https://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-quelle-est-la-difference-entre-une-migraine-avec-aura-et-une-sans-aura-_11962.html
36. Russell MB, Iversen HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia Int J Headache*. avr 1994;14(2):107-17.
37. Dessy C. de la pathophysiologie aux traitements. :57.
38. Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. *Natl Hosp Neurol Neurosurg Lond UK*. 16 mai 1992;
39. Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2013;169(1):14-29.

40. SFEMC - Céphalée de tension [Internet]. [cité 3 sept 2018]. Disponible sur: <http://sfemc.fr/maux-de-tete/cephalee-de-tension.html>
41. ccq_recos.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ccq_recos.pdf
42. 2017LIL2E146.pdf.
43. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc. avr 1998;28(2):151-5.
44. Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. Rev Neurol (Paris). janv 2013;169(1):14-29.
45. VIDAL - Migraine - Prise en charge [Internet]. [cité 4 sept 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1478/migraine/prise_en_charge/
46. Newport Beach Neurologists - Neurology - Newport Beach, CA - Beta Blockers in the Treatment of Migraine [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.nbneuro.com/betablockers.shtml>
47. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The Efficacy and Safety of Venlafaxine in the Prophylaxis of Migraine. Headache J Head Face Pain. 1 févr 2005;45(2):144-52.
48. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0173131.htm>
49. [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=606
50. Leite Pacheco R, de Oliveira Cruz Latorraca C, Adriano Leal Freitas da Costa A, Luiza Cabrera Martimbianco A, Vianna Pachito D, Riera R. Melatonin for preventing primary headache: A systematic review. Int J Clin Pract. juill 2018;72(7):e13203.
51. Sandor PS, Gantenbein AR, Pohl H, Fischer U. Neurologie: Anticorps monoclonaux anti-CGRP: des «game changers» dans la prophylaxie de la migraine? Forum Méd Suisse. 2 janv 2019;19(0102):24-5.
52. Tepper SJ. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. Headache J Head Face Pain [Internet]. 22 sept 2018 [cité 29 oct 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/head.13379>
53. LOI n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (1) - Article 4 | Legifrance [Internet]. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2007/2/26/2007-248/jo/article_4
54. aimovig-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_fr.pdf
55. REINKE T. Aimovig for migraine prevention: the new kid may have trouble fitting in. 2 juill 2018;
56. Taylor FR. Antigens and Antibodies in Disease With Specifics About CGRP Immunology. Headache J Head Face Pain. nov 2018;58:230-7.
57. Schwedt T, Reuter U, Tepper S, Ashina M, Kudrow D, Broessner G, et al. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. J Headache Pain [Internet]. déc 2018 [cité 13 nov 2018];19(1). Disponible sur: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-018-0923-6>
58. LACHESIS MUTUS [Internet]. Homeophyto. 2014 [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.homeophyto.com/lachesis-mutus-2>
59. Soulager les maux de tête avec l'homéopathie [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.pharmaciengiphar.com/medecines->

naturelles/homeopathie/soulager-maux-tete-avec-homeopathie

60. Danno K, Masson JL, Bordet MF, Colas A. Homeopathic treatment of migraine in children: results of a prospective, multicenter, observational study. *J Altem Complement Med.* févr 2013;
61. Anne le houedec. Les migraines à l'officine. 11 déc 2006;
62. Efficacité de la relaxation et l'hypnose en traitement de fond chez l'enfant migraineux — Étude randomisée contrôlée - Padiadol [Internet]. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <http://pediadol.org/Efficacite-de-la-relaxation-et-l.html>
63. Cefaly, traitement et prévention de la migraine [Internet]. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: http://www.cefaly.com/fr?gclid=Cj0KCQiA8_PfBRC3ARIsAOzJ2upLyFY3c172Ypv_uA4ya5cAsDCwCp6tuKurJSHhjK-pcHundMSXTagaAg3-EALw_wcB
64. Migraine Dosing - gammacore [Internet]. 2018 [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.gammacore.com/for-migraine/migraine-dosing/>
65. [aimovig_ai_patient_f.pdf](#).

REÇU
21 FEB 2019
Rep:

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : CATTEAU Alexandre INE : 09.040.52.48.5.V

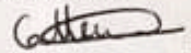
Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10/05/2019 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : PAULING

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse


Nom : CARRIÉ Prénom : Hélène

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 19/02/2019

Signature: 

Avis du président du jury

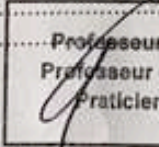
Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 19/02/2019


Signature: 

Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

B. DECAUDIN

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.

NA/2016

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : CATTEAU
Prénom : Alexandre

Titre de la thèse : Migraine et innovations thérapeutiques. Place du pharmacien d'officine.

Mots-clés : Migraine ; innovations thérapeutiques ; anticorps monoclonaux ; pharmacien ; gépant ; CGRP ;

Résumé : Le traitement et la prévention des crises de migraine représentent un enjeu majeur de santé publique. Pathologie complexe, aux mécanismes physiopathologiques encore mal connus mais aussi aux conséquences socio-économiques importantes, elle touche énormément de personnes et est souvent sous-estimée.

Jusqu'à aujourd'hui, aucun traitement de fond n'a été mis sur le marché en première intention pour cette pathologie. Mais en 2018, deux classes pharmacologiques viennent bouleverser l'arsenal thérapeutique, mais également faire évoluer la prise en charge du patient migraineux à l'officine et améliorer sa qualité de vie.

Membres du jury :

Président : Monsieur Bernard GRESSIER, professeur de pharmacie clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Praticien hospitalier, Centre hospitalier d'Armentières

Assesseur(s) : Madame Hélène CARRIÉ, Maître de conférences universitaires, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Thibaut CARPENTIER, Docteur en pharmacie, Wattrelos