

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 24 septembre 2020

Par Mme GUILBERT Claire

**La prise en charge à l'officine de la migraine : une
pathologie bénigne mais handicapante**

Membres du jury :

Président : Mr GRESSIER Bernard,
Professeur de Pharmacologie et Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Directeur de thèse : Mr DINE Thierry,
Professeur de Pharmacie Clinique et Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Assesseur(s) : PENNEL Catherine,
Docteur en Pharmacie,
Pharmacien titulaire de la Pharmacie de la Place du Marché,
La Madeleine



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

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	EI 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.	SERGHERAERT	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

Ce manuscrit est le résultat de nombreux mois de travail que je n'aurais pas vécu de la même manière sans certaines personnes qui m'ont soutenu depuis le début. Je tiens à les remercier pour leur présence à mes côtés.

Tout d'abord, **Merci à mes professeurs et tuteurs,**

Merci à Monsieur Dine d'avoir accepté d'être mon Directeur de thèse et d'avoir suivi ce travail tout au long de cette dernière année. Vos enseignements ont été d'une grande aide pour la réussite de mes études et l'entrée dans la vie professionnelle.

Merci à Monsieur Gressier d'avoir répondu présent pour participer à mon jury de thèse et d'avoir été un professeur impliqué et appliqué permettant d'assimiler des connaissances essentielles pour un futur pharmacien.

Merci à Madame Pennel de m'avoir fait confiance il y a déjà quatre ans pour la réalisation de mon premier stage officinal. Vous avez été un exemple pour moi et votre implication dans ma formation m'a permis d'assimiler de nombreuses connaissances indispensables à la vie professionnelle. Le métier de pharmacien est un métier de passion et je suis convaincue que vous êtes passionnée par votre métier. Aujourd'hui encore, je suis fière de travailler à vos côtés.

Merci à ma famille et à mes amis,

Merci à mes parents, vous me soutenez depuis le début et grâce à vous, aujourd'hui, je peux dire que je suis parfaitement épanouie, autant dans ma vie professionnelle que personnelle.

Merci à Romain, je suis infiniment reconnaissante d'avoir pu un jour croiser ton chemin et d'avoir eu la chance de continuer cette vie avec toi. Aucun mot ne peut refléter la reconnaissance que j'ai pour toi, pour ta patience, pour ton aide et ton soutien. Je suis heureuse et comblée par le bonheur et l'amour que tu m'apportes chaque jour.

Merci à mon frère et à ma sœur, pour les moments passés et ceux à venir. Pour avoir été là et continuer de l'être dans le futur. Vous pouvez compter sur moi.

Merci à Olivier, Chantal, Emeline, Manoël et Eliaz. Vous m'avez tout de suite accueillie comme un membre à part entière de votre famille et je suis fière d'en faire partie. On ne choisit jamais vraiment sa belle-famille, mais je peux vous dire que je suis bien tombée pour le coup.

Merci à mes amis, trop nombreux pour les citer. Vous êtes une source d'inspiration au quotidien. Je profite de chaque instant passé avec vous et je mesure la chance que j'ai de vous connaître.

Merci à Louis, d'avoir eu confiance en moi et de continuer de le faire aujourd'hui en m'accueillant dans son équipe. Pouvoir compter sur quelqu'un en cas de doute ou de question est essentiel et tu as joué ce rôle à merveille.

Merci à mes collègues,

Et amis de la Pharmacie de Vieux Berquin,

Et amis de la Pharmacie de la Place du Marché,

Venir travailler avec vous a toujours été un plaisir.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES.....	17
LISTE DES ANNEXES	19
LEXIQUE	21
INTRODUCTION.....	23
I. GENERALITES	25
A. Définition	25
1. Les différents types de céphalées.....	25
2. La migraine	26
B. Epidémiologie	28
II. PHYSIOPATHOLOGIE	29
A. Mécanisme de la migraine.....	29
1. Phase de déclenchement et prodromes.....	29
2. Vasodilatation locale des vaisseaux sanguins extra-cérébraux intracrâniens.....	31
a) La sérotonine	31
b) La sérotonine et la migraine	32
3. Stimulation de la voie de la douleur sensorielle nerveuse du trijumeau	34
4. Synthèse sur la physiopathologie de la migraine.....	34
5. Les thérapeutiques	35
B. Tableau clinique.....	35
C. Evolution et complications.....	37
1. Evolution.....	37
2. Complications	38
a) Céphalée chronique quotidienne (CCQ)	38
b) Etat de mal migraineux.....	40
c) Infarctus migraineux	41
D. Diagnostic	41
1. Diagnostic clinique de la migraine	41
2. Diagnostic différentiel.....	44
III. FACTEURS FAVORISANTS	47
A. Facteurs environnementaux.....	48
1. Généralités sur les facteurs environnementaux	48
2. Facteurs environnementaux et migraine.....	49
B. Le stress : facteur psychologique majeur.....	50
C. Facteurs sensoriels	50
D. Facteurs hormonaux.....	51
1. La migraine menstruelle ou migraine cataméniale.....	51

2.	Migraine et grossesse	53
3.	Migraine et contraception	53
4.	La migraine et la ménopause	54
E.	Alimentation	57
F.	Facteurs climatiques	58
G.	Mode de vie	59
H.	Facteurs génétiques.....	60
IV.	IMPACT DE LA MIGRAINE.....	61
A.	Impact sur la qualité de vie	61
B.	Evaluation du retentissement et du handicap	64
C.	Impact économique	65
V.	PRISE EN CHARGE ET ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS.....	69
A.	Prise en charge non médicamenteuse.....	69
1.	Rapport de la Haute Autorité de Santé (avril 2011).....	69
2.	Retour aux sources, à la naturalité.....	70
3.	Prise en charge non médicamenteuse de la migraine	71
a)	La relaxation.....	72
b)	L'acupuncture	72
c)	L'homéopathie.....	72
d)	La phytothérapie.....	74
e)	L'aromathérapie.....	74
B.	Prise en charge thérapeutique.....	74
1.	Traitements de crise	75
a)	Traitements non spécifiques pouvant être administrés lors de crises de migraine	75
b)	Traitements de crise spécifiques.....	80
c)	Médicaments adjuvants de la crise.....	83
2.	Stratégie thérapeutique de la prise en charge de la crise de migraine.....	84
3.	Evaluation de l'efficacité des traitements de crises	85
4.	Conseils généraux concernant la prise des médicaments de la crise de migraine.....	85
5.	Traitement de fond	86
a)	Bêta-bloquant	87
b)	Les antiépileptiques	90
c)	Amitriptyline	91
d)	Les antisérotoninergiques.....	91
e)	Autres traitements prophylactiques	93
6.	Stratégie thérapeutique des traitements de fond de la migraine.....	94
7.	Alternatives thérapeutiques et innovations.....	97

a) Les Ditans :.....	98
b) Les Gepants	100
c) Les anticorps monoclonaux agissant sur le CGRP ou sur son récepteur.....	101
d) La neuromodulation	108
VI. ROLE DU PHARMACIEN.....	117
A. L'accueil du patient.....	117
B. Etude de la demande du patient	118
1. Cas d'une demande spontanée d'un produit conseil	118
2. Cas d'un patient muni d'une ordonnance	120
C. Prise de décision face à la demande du patient	121
D. Acte de dispensation	121
1. Cas de délivrance d'un produit suite à une demande orale ou une prescription d'un médecin 122	
2. Cas de la non délivrance d'un produit	123
E. Accompagner le patient.....	124
CONCLUSION	131
ANNEXES.....	133
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	153

LISTE DES FIGURES

- Figure n°1 : Céphalées primaires et céphalées secondaires
- Figure n°2 : Les différents types de migraines
- Figure n°3 : Schéma de l'encéphale
- Figure n°4 : Sérotonine
- Figure n°5 : Métabolisation de la sérotonine
- Figure n°6 : Physiopathologie de la migraine
- Figure n°7 : Aura migraineuse
- Figure n°8 : Les complications de la migraine
- Figure n°9 : Les céphalées chroniques quotidiennes
- Figure n°10 : Les quatre grands types de crises de migraine
- Figure n°11 : Schéma du diagnostic de la migraine
- Figure n°12 : Oestradiol et progestérone durant le cycle menstruel
- Figure n°13 : Fréquence des crises de migraine en cours par rapport à la fréquence des crises de migraines des participantes à l'âge de 20 et 30 ans.
- Figure n°14 : Sévérité des crises de migraine en cours par rapport à la fréquence des crises de migraines des participantes à l'âge de 20 et 30 ans.
- Figure n°15 : Fréquence des crises de migraine en fonction du statut menstruel
- Figure n°16 : Sévérité des crises de migraine en fonction du statut menstruel
- Figure n°17 : Coûts annuels totaux des céphalées
- Figure n°18 : Coûts annuels directs et indirects par personne de la migraine en Europe
- Figure n°19 : Différentes issues d'une consultation médicale
- Figure n°20 : Vie de biosynthèse des prostaglandines, des thromboxanes et de la prostacycline

- Figure n°21 : Schéma de la prise en charge de la crise de migraine
- Figure n°22 : Schéma de la prise en charge préventive de la migraine
- Figure n°23 : Appareil GammaCore® pour la stimulation non invasive du nerf vague
- Figure n°24: Positionnement de l'appareil GammaCore®
- Figure n°25 : Schéma de délivrance des stimulations du nerf vague par l'appareil GammaCore® en cas de crise de migraine
- Figure n°26 : Dispositif Cefaly® pour la stimulation non invasive du nerf trijumeau
- Figure n°27 : Schéma représentant le mécanisme d'action de la neuromodulation électrique à distance
- Figure n°28 : SpringTMS

LISTE DES ANNEXES

- Annexe n°1 : « Diet and migraine » - American Headache Society
- Annexe n°2 : Echelle MIDAS (Migraine Disability Assessment)
- Annexe n°3 : Echelle HIT (Headache Impact Test)
- Annexe n°4 : Echelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale)
- Annexe n°5 : Mécanisme d'action des traitements de la crise de migraine
- Annexe n°6 : Aide a la prise en charge de la migraine
- Annexe n°7 : Fiche conseils
- Annexe n°8 : Fiches médicaments

LEXIQUE

- AHS : American Headache Society
- AIT : Accident Ischémique Transitoire
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- CCQ : Céphalée Chronique Quotidienne
- CGRP : Calcitonin Gene Related Peptide
- FHM : Migraine Hémiplégique Familiale
- FSH : Hormone Folliculo Stimulante
- HAD : Hospital Anxiety and Depression scale
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HIT : Headache Impact Test
- IHS : International Headache Society
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- LH : Hormone Lutéinisante
- MIDAS : Migraine disability assessment
- MOH : Medication Over-use Headache
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- ORL : Oto-rhino-laryngologie
- QVM : Qualité de Vie et Migraine
- SFEMC : Société Française d'Etude des Migraines et des Céphalées
- SHM : Migraine Hémiplégique Sporadique
- SNC : Système Nerveux Central
- SRF : Serotonin Releasing Factor
- STV : Système Trigémino-Vasculaire

- TDM : Tomodensitométrie
- TTH : Tension-Type Headache

INTRODUCTION

La migraine est une pathologie dite « bénigne » c'est-à-dire, d'après la définition, une maladie qui évolue de façon simple vers la guérison et sans conséquence grave. Ce terme aujourd'hui a tendance à banaliser cette pathologie pourtant handicapante pour les patients.

En effet au premier abord, pour les personnes ne souffrant pas de cette pathologie, la migraine peut faire penser à une simple céphalée que chacun pourrait contracter, sans gravité et qui n'est pas une maladie en tant que telle. De par cette vision des choses qui reste bien marquée dans la société, les patients atteints de crise migraineuse se sentent souvent incompris.

Il est important de dépasser cette représentation et d'insister sur le fait qu'aujourd'hui la migraine est reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une véritable pathologie invalidante. Elle fait partie de ce qu'on appelle les troubles neurologiques, au côté de l'épilepsie, des démences ou encore de l'accident vasculaire cérébral (AVC).

Au niveau évolutif, la migraine en tant que telle ne met certes pas en jeu le pronostic vital. Cependant, de par l'intensité et la fréquence des crises ainsi que par la caractéristique des sujets touchés, elle peut se montrer réellement handicapante en impactant la qualité de vie du patient, autant au niveau familial, social que professionnel.

Le pharmacien, étant un professionnel de santé de proximité, peut être amené à rencontrer des patients migraineux. Ces patients se présentent régulièrement à l'officine de ville et sont en recherche de conseils et de médicaments souvent disponibles sans ordonnance. Le pharmacien est donc d'une aide précieuse au dépistage des patients souffrant de crises de migraine et à leur accompagnement en termes de conseils sur la qualité de vie et sur la prise en charge de la migraine.

Dans un premier temps, nous définirons de manière précise la pathologie migraineuse en nous concentrant sur sa physiopathologie, son diagnostic et les facteurs qui favorisent les crises.

Dans un second temps, nous nous focaliserons plus particulièrement sur l'impact que peut avoir la pathologie migraineuse sur la qualité de vie des patients avant d'aborder leur prise en charge et leur accompagnement par les différents professionnels de santé.

I. GENERALITES

A. Définition

1. Les différents types de céphalées

(1) (2)

Une céphalée peut se définir de manière simple comme étant un « mal de tête ». On parle de douleur de l'extrémité céphalique.

On retrouve deux grandes catégories de céphalées :

- les céphalées primaires
- les céphalées secondaires.

Les céphalées primaires se caractérisent par l'activation de systèmes nociceptifs crâniens sans lésion sous-jacente. Le diagnostic de ces céphalées se fait sur la base d'un interrogatoire et les examens complémentaires sont normaux.

A l'inverse, les céphalées secondaires sont dues à une cause sous-jacente qui peut être locale (neurologique, ORL, ophtalmologique) ou générale. La prise en charge de ces céphalées est urgente et des examens complémentaires sont faits systématiquement.

CÉPHALÉES PRIMAIRES	CÉPHALÉES SECONDAIRES
<ul style="list-style-type: none">• Céphalées de tension<ul style="list-style-type: none">• épisodiques : 80%• chroniques : 2%• MIGRAINES : 15%• Algie vasculaire de la face: 1/1000	<ul style="list-style-type: none">• Affection vasculaire crânienne ou cervicale• Pathologie intracrânienne non vasculaire• Prise d'une substance ou son arrêt (abus médicamenteux : 3%)• Infection (intracrânienne ou générale)• Traumatisme crânien ou cervical• Anomalie de l'homéostasie• Pathologie ophtalmologique, ORL, stomatologique, dentaire, cervicale• Affection psychiatrique

Figure n° 1 : Céphalées primaires et céphalées secondaires

Parmi les céphalées primaires, les plus représentées sont dans un premier temps les céphalées de tension (environ 80%) et dans un second temps les migraines (environ 15%)(2). La pathologie migraineuse se différencie des autres céphalées par des signes spécifiques que nous allons étudier.

2. La migraine

(3) (4) (5) (6)

La migraine, du latin *hémicrania*, est définie dans le dictionnaire comme étant une « *affection caractérisée par la survenue d'accès répétés de maux de tête d'intensité variable, unilatéraux, accompagnée d'un malaise général, de nausées et de vomissements* »(3). Cette définition se veut simple mais elle rappelle une importante notion de fréquence et donc de chronicité de la pathologie migraineuse qui peut, chez un individu, devenir invalidante.

La migraine est le résultat d'un mécanisme physiopathologique complexe entraînant une alternance entre une phase algique, qu'on appelle la crise migraineuse, et une phase de repos sans douleur.

Il semble mieux adapté de parler « des » crises de migraine et non pas de « la » crise de migraine puisque, comme nous allons le voir en détail, nous pouvons différencier plusieurs types de crises de migraine.

On s'accorde à dire que les crises de migraine les plus fréquemment rencontrées sont des migraines dites « communes », sans aura. Elles se retrouvent dans plus de 80% des cas (4).

Les 20% restants font partis de ce qu'on appelait « migraines accompagnées », mais le terme utilisé aujourd'hui est « migraine avec aura ».

L'aura se qualifie par la présence de symptômes neurologiques transitoires totalement réversibles et précédant ou accompagnant la crise.

Dans la figure suivante, nous retrouvons les différents types de migraines :

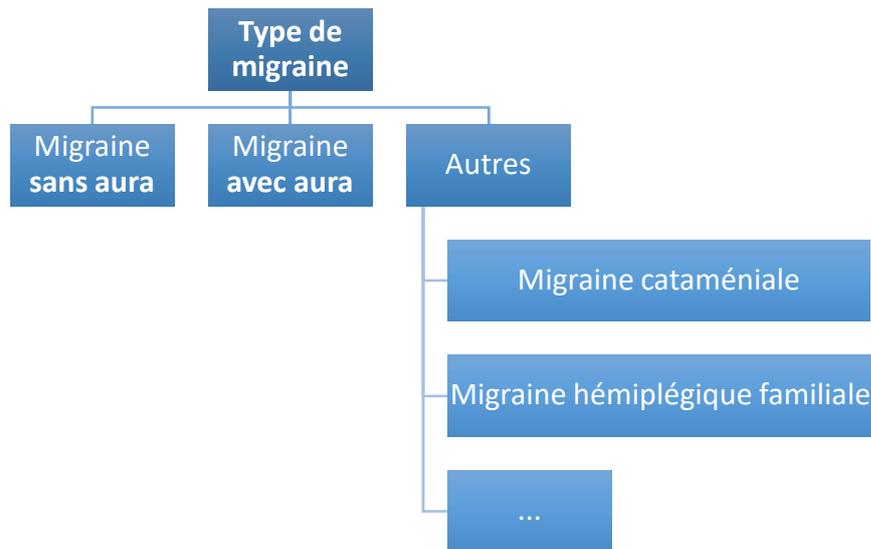


Figure n° 2 : Les différents types de migraine

Parmi les différentes migraines retrouvées on distingue parfois des migraines dites spécifiques de certaines situations. Elles sont alors regroupées dans le schéma ci-dessus dans l'onglet « autres ». Cependant, elles peuvent faire parties de sous-groupes des migraines sans ou avec aura.

Il y a notamment la migraine dite « cataméniale » qui qualifie une migraine menstruelle, le cycle hormonal féminin étant un facteur déclenchant important des crises de migraine. Nous développerons ce paragraphe plus tard dans le chapitre Facteurs hormonaux (IV.D.).

On parle aussi de la migraine hémiplégique familiale qui est un cas un peu particulier. La transmission de cette maladie est autosomique dominante et aujourd'hui quatre gènes sont connus comme étant intimement liés à la pathologie : CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, PRRT2 (5)(6).

La crise de migraine est caractérisée dans ce cas par une aura correspondant à un déficit moteur associé à d'autres signes (visuels, sensitif, du langage). Le fait que cette pathologie soit autosomique dominante signifie qu'il y aurait 50% de risque de transmettre la mutation aux enfants. Cependant, on a établi que la pénétrance incomplète de la mutation fait que les porteurs ne seront pas forcément symptomatiques.

B. Epidémiologie

(7) (8) (9) (10)

En population générale, la migraine est la pathologie neurologique la plus fréquente avec une prévalence de 17% chez les femmes et de 8% chez les hommes (7).

Elle peut toucher à la fois les adultes et les enfants mais l'incidence est différente en fonction de la tranche d'âge étudiée. La migraine reste rare chez les enfants et apparaît plus souvent à partir de l'adolescence. En général, les patients souffrant de crise de migraine ont entre 10 et 40 ans. Après cette période, une diminution des crises peut apparaître (8).

Dans notre étude nous nous concentrerons uniquement sur les signes et symptômes du sujet adulte et nous ne développerons pas le cas des migraines de l'enfant.

La prévalence chez l'adulte (âgé de 18 à 65 ans) est estimée entre 17 et 21%. Selon les critères de diagnostic utilisés on retrouve :

- 9 à 11% de migraine stricte
- 9 à 10% de migraine probable (9)

Dans cette population, on observe assez largement une prédominance féminine puisque cette affection touche une femme dans 2 cas sur 3 (8).

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, la migraine est reconnue au 20^{ème} rang des maladies ayant un impact sur le handicap et l'altération de la qualité de vie si on considère la population en générale. Si on prend en compte uniquement les femmes, la migraine fait partie des dix premières maladies (10).

On estime que 8 à 10 millions de français sont touchés par cette pathologie et qu'elle provoque un retentissement social et professionnel important dans 1 cas sur 4.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Mécanisme de la migraine

(11)

On a longtemps eu du mal à élucider le mécanisme complexe de la migraine et plusieurs théories ont été émises. De ces théories découle l'utilisation des traitements mis en place pour la crise de la migraine et les traitements de fond. Les deux principales théories sont :

- La théorie vasculaire,
- La théorie neurogène.

La migraine serait donc un phénomène neuro-vasculaire.

Aujourd'hui on reste encore très prudent quand on évoque le mécanisme de la crise migraineuse car beaucoup de notions restent floues et à l'état d'hypothèses.

1. Phase de déclenchement et prodromes

(12)

La phase de déclenchement de la crise de migraine est une notion dont nous ne connaissons par l'exact fonctionnement. L'hypothèse est que si un patient migraineux avec un « seuil migrainogène » bas est soumis à un ou plusieurs facteurs, alors il peut déclencher une crise de migraine. Ces facteurs sont appelés « facteurs favorisants » et nous les verrons plus en détail par la suite.

Le déclenchement serait donc dû à une hyperexcitabilité du cortex cérébral (12). Les patients migraineux sont en fait plus sensibles :

- à des stimulations extérieures sensorielles comme la lumière, le bruit, les odeurs...
- à des situations de stress, d'anxiété...

Cette hyperexcitabilité pourrait provenir d'une libération accrue chez ces patients de neuromédiateurs excitateurs comme le glutamate dans la fente synaptique.

Les patients sujets à des crises de migraines parlent de prodromes avant l'apparition de la crise. Ces prodromes sont en fait des manifestations que l'on peut qualifier de « stéréotypées » chez un sujet en particulier, et qui vont pouvoir permettre de prévoir la crise de migraine. Parmi les plus couramment cités, nous retrouvons : la faim, la soif ou encore la fatigue qui se font ressentir dans les heures ou les jours qui précèdent une crise. Ces fonctions sont régulées par les noyaux de l'hypothalamus et par le mésencéphale. Ces structures peuvent donc avoir un rôle concernant l'apparition de la crise de migraine.

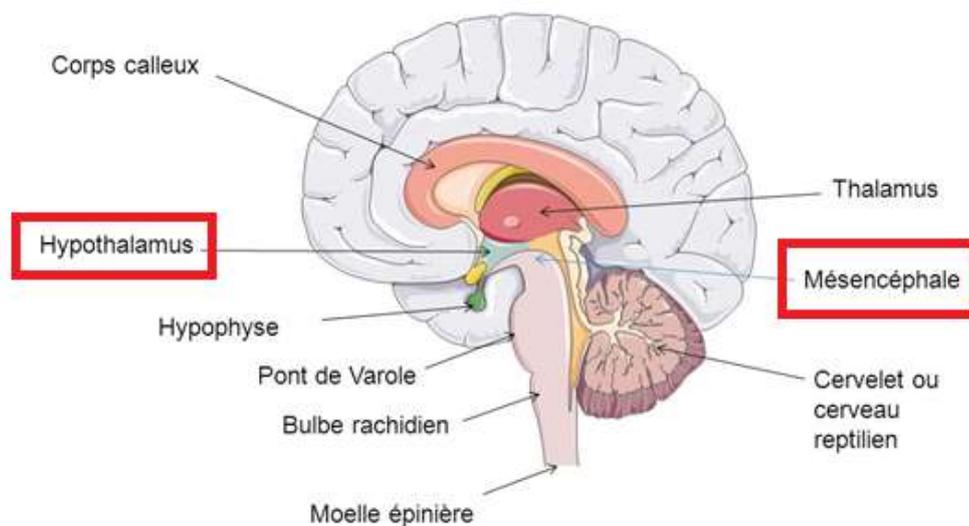


Figure n° 3 : Schéma de l'encéphale (13)

Ces prodromes précèdent la crise migraineuse qui se caractérise par un mécanisme complexe mettant en jeu deux phases :



2. Vasodilatation locale des vaisseaux sanguins extra-cérébraux intracrâniens

a) *La sérotonine*

(14)

La sérotonine (figure n°4), ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), est un neurotransmetteur de la famille des indolamines (dû fait de sa structure composée d'un cycle indole et de la fonction amine).

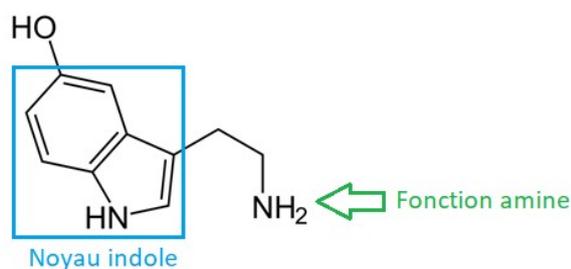


Figure n° 4 : Sérotonine

Cette monoamine est retrouvée dans la muqueuse gastro-intestinale, au niveau des plaquettes sanguines mais aussi dans le système nerveux central (SNC).

La majorité de la sérotonine de l'organisme se situe au niveau intestinal en étant synthétisée et stockée au niveau des cellules chromaffines. Une infime partie se trouve dans le SNC mais elle y joue un rôle fondamental.

On peut noter son implication :

- Au niveau du tractus gastro-intestinal en possédant notamment une action au niveau du péristaltisme
- Au niveau de l'appareil circulatoire en possédant une activité vasoconstrictrice des grosses artères et vasodilatatrice des petits vaisseaux.
- Au niveau de la coagulation du sang, elle est re-larguée par les thrombocytes au cours d'une hémorragie et va permettre une vasoconstriction du vaisseau endommagé, un blocage de l'antithrombine de l'héparine et une rétraction du caillot sanguin.

Elle est également impliquée dans la régulation des comportements alimentaires, du cycle de sommeil, de la douleur, de l'anxiété, de la thermorégulation ...

b) La sérotonine et la migraine

(11)

La sérotonine agit en se fixant sur les récepteurs à la sérotonine. On en dénombre sept. Les six premiers sont des récepteurs liés aux protéines G (5-HT1, 5-HT2, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, 5-HT7) et le dernier (5-HT3) est un récepteur canal à perméabilité cationique. Ces récepteurs possèdent des sous-classes dénommées par des lettres (par exemple : le récepteur 5-HT1B).

Parmi ces récepteurs, les récepteurs 5-HT1, 5-HT2 et 5-HT3 ont été identifiés comme étant largement impliqués dans le mécanisme physiopathologique de la crise de migraine.

Lors du déclenchement de la migraine, la sérotonine est libérée en grande quantité et cela peut être fait par les plaquettes sanguines via le *Serotonin Releasing Factor* (SRF).

La monoamine libérée peut aller agir sur ses récepteurs. L'action de celle-ci sur les récepteurs 5-HT1B et 5-HT1D provoque une vasoconstriction des vaisseaux extra-cérébraux intracrâniens. Cette vasoconstriction entraîne une diminution du débit sanguin cérébral semblable à une ischémie et peut engendrer ce que l'on appelle l'aura c'est-à-dire un trouble neurologique transitoire précédant ou accompagnant la crise de migraine. Majoritairement ceci se fait au niveau ophtalmique.

La sérotonine est ensuite métabolisée en 5-hydroxyindolacétique (5-HIA) (figure n°5) qui sera excrétée dans les urines. La disparition de sérotonine entraîne une vasodilatation importante à l'origine des symptômes de la migraine. En effet, la vasodilatation conduit à l'extravasation plasmatique et à la libération de substances telles que le *Calcitonin Gene Related Peptide* (CGRP) et la substance P qui induisent une réponse inflammatoire. L'inflammation des vaisseaux conduit à l'action des nerfs nociceptifs et à la sensation de douleur. L'activation des nocicepteurs est aussi à l'origine des symptômes accompagnant la crise de migraine tels que des nausées ou des vomissements.

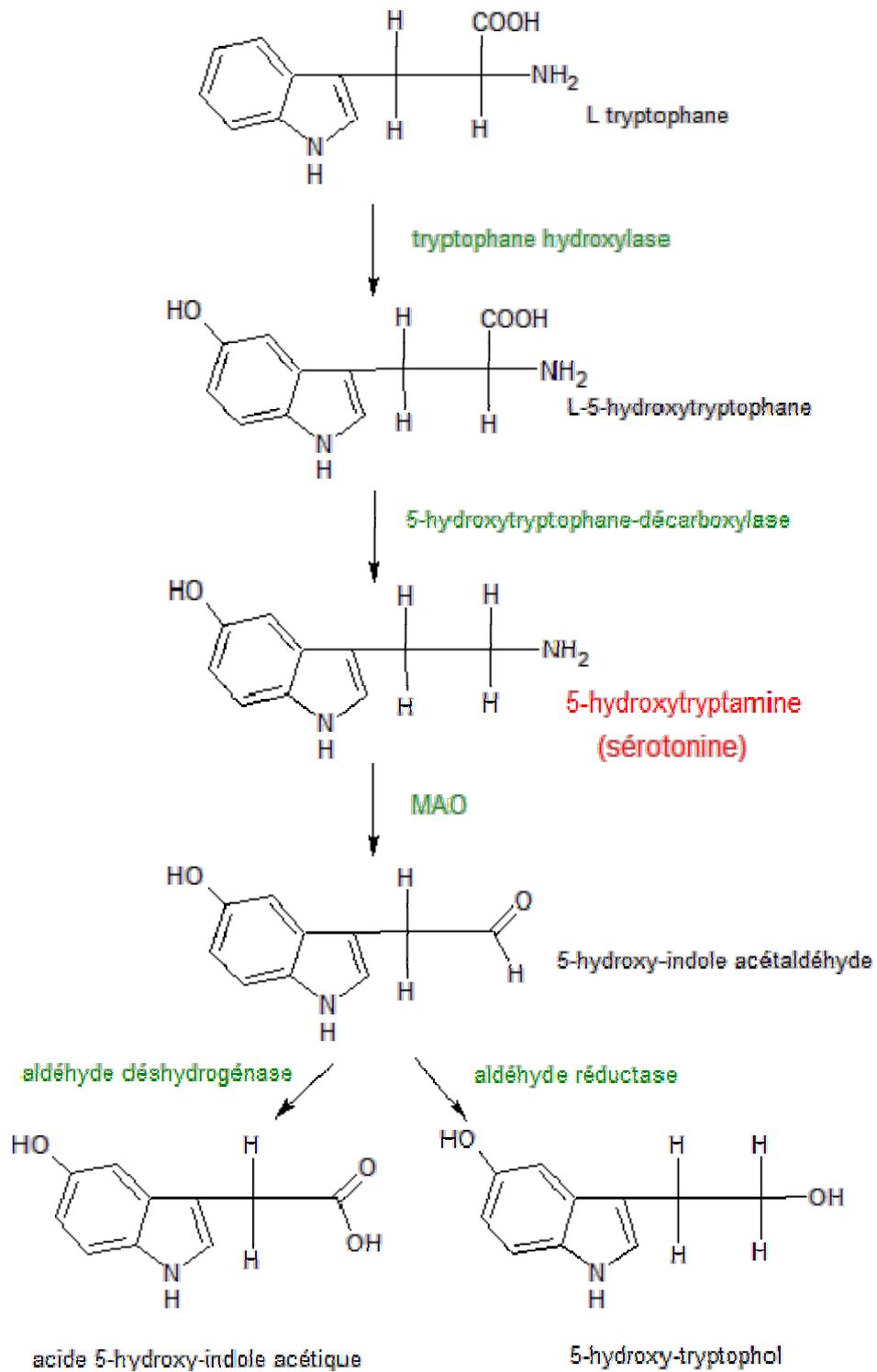


Figure n°5 : Métabolisation de la sérotonine (15)

3. Stimulation de la voie de la douleur sensorielle nerveuse du trijumeau

(16)

Dans la crise de migraine on identifie aussi une activation du Système Trigémino-Vasculaire (STV). Le mécanisme d'activation de ce système est assez mal connu. Il est constitué par les nerfs trijumeaux qui innervent les méninges et les vaisseaux intracrâniens.

L'activation de ce système entraîne une libération de neuropeptides dont le glutamate, la substance P et le CGRP. Ces neuropeptides ont une composante vasoactive et conduisent à l'extravasation plasmatique de la dure mère permettant ainsi la libération de médiateur pro-inflammatoire à l'origine d'une inflammation neurogène douloureuse.

4. Synthèse sur la physiopathologie de la migraine

Ci-dessous, voici un schéma récapitulatif des deux principales phases de la physiopathologie de la migraine (figure n°6).

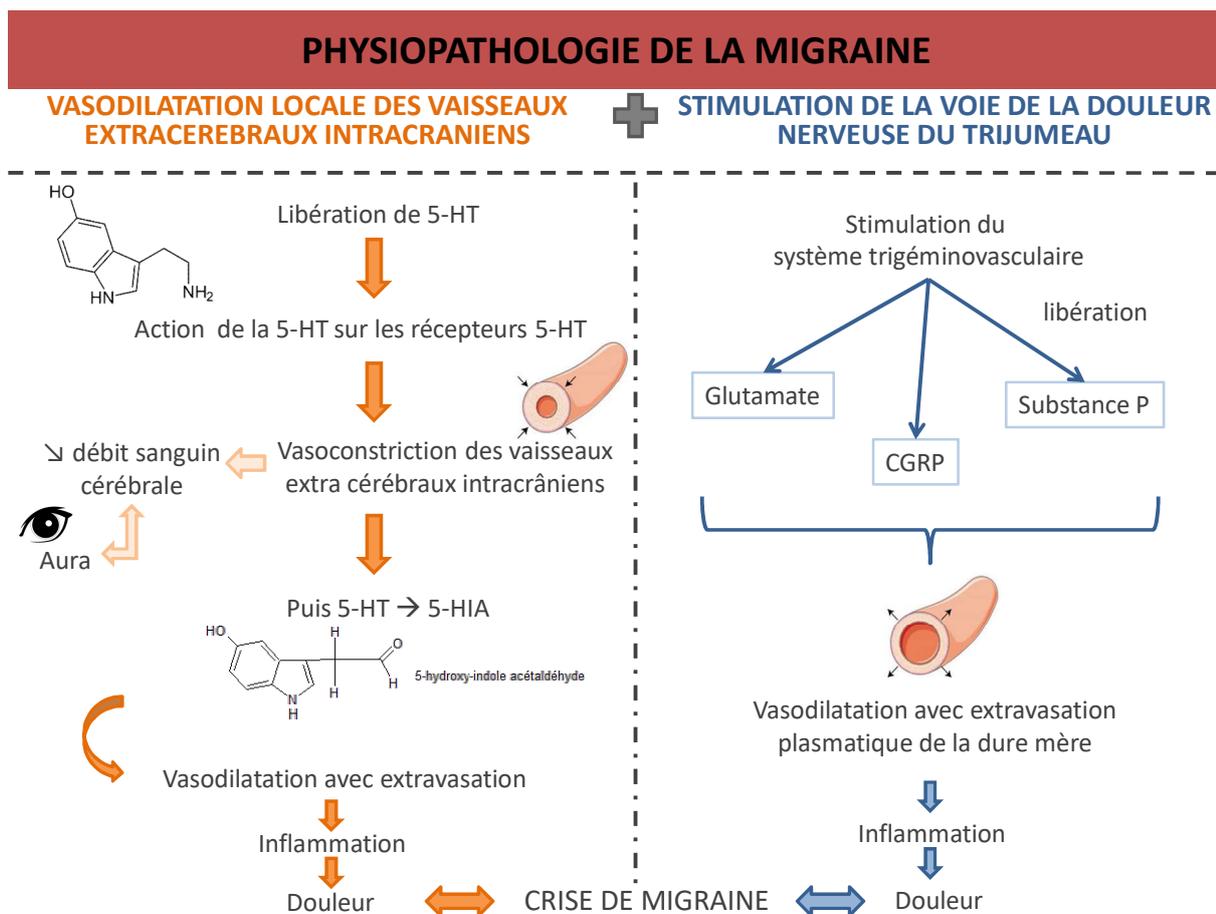


Figure n°6 : Physiopathologie de la migraine

5. Les thérapeutiques

Ces différents mécanismes expliquent les modes d'action des traitements utilisés au moment de la crise de migraine et les traitements qui seront plutôt utilisés en tant que traitement de fond.

➤ **Traitements de la crise de migraine :**

En cas de crise, une inflammation est présente ce qui explique l'utilisation en première intention des anti-inflammatoires.

De même, on essaie de contrer la vasodilatation douloureuse en utilisant des agonistes sérotoninergiques 5-HT_{1B} et 5HT_{1D} comme les triptans. On a aussi remarqué que les triptans ont une action sur le STV et ramènent à la normale les taux sériques de CGRP.

➤ **Traitements de fond de la crise de migraine :**

Pour le traitement de fond on va plutôt essayer d'éviter la vasoconstriction initiale de la phase de crise migraineuse et donc opter plutôt, par exemple, pour des antagonistes sérotoninergiques des récepteurs 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C}.

Nous verrons plus en détail les traitements dans le chapitre dédié : Prise en charge et accompagnement des patients (V.)

B. Tableau clinique

(17) (18)

Comme vu précédemment il n'y a pas « une » crise mais « des » crises de migraine. Cependant, certains signes sont communs à ces différents types de migraine. Un des critères principal étant l'examen clinique strictement normal du patient en dehors des crises.

Les crises de migraine sont des céphalées récurrentes :

- pénible de par leur caractère algique
- dont la douleur est :
 - o unilatérale : ne touchant qu'un seul hémisphère cérébral
 - o pulsatile : les patients relatent une impression de sentir les battements du cœur dans la tête
 - o possiblement aggravée par le mouvement (on peut citer ici comme exemple la pratique d'une activité physique comme la monte d'escaliers)
- durant entre 4 et 72 heures sans traitement

Ce type de céphalée peut être accompagné de symptômes non spécifiques comme des nausées, des vomissements, une photophobie, une phonophobie ainsi qu'une osmophobie.

La photophobie se définit comme la « *tendance à éviter la lumière et la gêne qu'elle provoque, lors de certaines maladies (kératite, migraine, par exemple)* » (18).

Par extension, la phonophobie et l'osmophobie se caractérisent par une hypersensibilité auditive et olfactive entraînant une sensation difficilement supportable.

L'association de ces signes cliniques peut nous permettre d'identifier clairement une crise de migraine commune, sans aura.

L'aura migraineuse (figure n°7) peut être :

- visuelle, entraînant des troubles visuels. C'est ce qu'on appelle la « migraine ophtalmique ». Elle est fréquemment rencontrée et se manifeste par une diminution ou une perte de la vision sur une partie du champ visuel.
- sensitive, entraînant des troubles sensitifs ne touchant qu'un hémicorps tel qu'une sensation de piqûre d'épingle, un engourdissement ou des fourmillements. Ils sont la plupart du temps retrouvés au niveau du visage ou de la main.
- aphasique, entraînant des troubles du langage.

Dans certains cas on peut aussi retrouver des troubles moteurs.

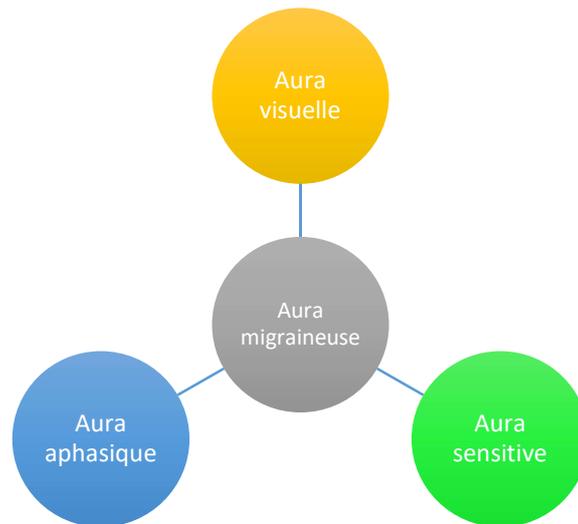


Figure n°7 : Aura migraineuse

C. Evolution et complications

(1) (19)

1. Evolution

L'évolution de la pathologie migraineuse est variable en fonction des patients : de leur âge, du sexe, de leur état physiologique ou encore de la fréquence de crises.

Avec l'âge, les migraines peuvent apparaître ou diminuer en fréquence voire totalement disparaître. Cela peut être expliqué avec l'exposition à certains facteurs de risques, pouvant favoriser le déclenchement des crises de migraine, qui est plus ou moins fréquente à certains âges de la vie.

On peut noter un pic de crise de migraine vers l'âge de 40 ans. En fonction des patients, une diminution des migraines avec l'âge peut s'observer, probablement due à différents facteurs :

- une diminution à l'exposition au stress,
- des cycles de sommeil plus réguliers,
- des jeûnes moins fréquents
- etc.

Chez la femme, les crises de migraines peuvent évoluer en fonction de l'état physiologique avec des périodes de cycle menstruels, de grossesses et de ménopause qui vont interférer sur la fréquence des crises. Cela est expliqué principalement par des variations hormonales importantes lors de ces périodes.

2. Complications

Les crises de migraines sont épisodiques et peuvent impacter la qualité de vie du patient dans la vie de tous les jours. Au-delà des conséquences directes des crises de migraine, des complications sont susceptibles de survenir chez ces patients.

Nous allons étudier trois principales complications de la migraine :

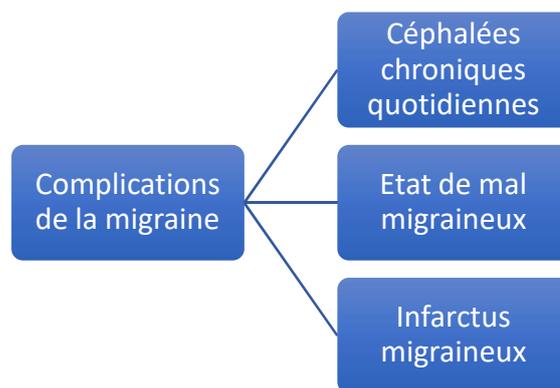


Figure n° 8 : Les complications de la migraine

a) *Céphalée chronique quotidienne (CCQ)*

(20) (21) (1) (22)

Les migraines chroniques, que l'on peut considérer comme une complication de la migraine, font partie du groupe des céphalées chroniques quotidiennes (CCQ) qui se caractérisent par des céphalées présentes au moins quinze jours par mois sur une période de minimum trois mois et durant plus de quatre heures par jour. (21)

On parle de migraine chronique lorsque parmi les quinze jours de céphalées, huit jours de céphalées sont des crises migraineuses.

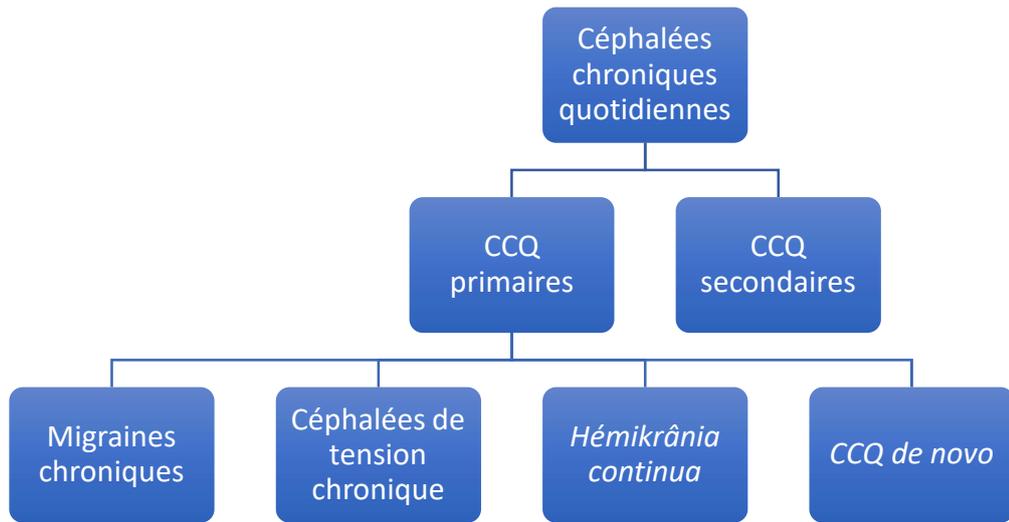


Figure n°9 : Les céphalées chroniques quotidiennes

Parmi les céphalées chroniques quotidiennes primaires on retrouve fréquemment les migraines chroniques et les céphalées de tension chroniques. *L'hémikrània continua* et les *CCQ de novo* sont assez rares.

Les migraines chroniques et les céphalées de tension chroniques sont généralement associées à un abus médicamenteux. Il se définit comme la prise pendant au moins quinze jours par mois d'un antalgique non opioïde (comme le paracétamol, l'aspirine ou les AINS) ou la prise pendant au moins dix jours par mois d'un opioïde, de dérivés ergotés, de triptans... (1)

Cette situation peut arriver lorsque les patients sont sujets à des céphalées de plus en plus fréquentes pouvant être des crises de migraine alternées avec d'autres types de céphalées primaires comme par exemple les céphalées de tension. Le patient s'automédique donc avec ses traitements de crises de migraine de plus en plus souvent, afin de traiter une céphalée ou pour prévenir la céphalée qu'il ne veut pas voir apparaître. La prise anticipatoire de traitement doit être évitée mais peut être liée à un phénomène d'anxiété chez le patient ou à un phénomène de dépendance.

Le fait de se traiter régulièrement voire quotidiennement par des traitements réservés à la crise de migraine peut entraîner une accoutumance à ces traitements dont l'efficacité se ressent de moins en moins et où les céphalées perdurent jusqu'à devenir elles aussi quotidiennes.

On évalue l'abus médicamenteux sur une période de trois mois grâce à la réalisation d'un agenda de prises médicamenteuses.

Le sevrage médicamenteux est nécessaire dans certaines situations et ceci peut être pris en charge soit en ambulatoire soit au cours d'une hospitalisation.

La prise en charge du sevrage doit être associée à un traitement de fond de la migraine. Dans cette situation de sevrage et de céphalées chroniques, des recommandations sur le traitement prophylactique à associer ont été émises. Le topiramate a pu montrer son efficacité prophylactique en réduisant la fréquence moyenne des céphalées mensuelles chez les patients souffrant de migraine chronique (22). Cependant, le choix du traitement doit prendre en compte les effets indésirables, les contre-indications et l'historique médicamenteux du patient ainsi que ses comorbidités.

Une démarche éducative est aussi nécessaire pour permettre au patient de comprendre le lien entre une surconsommation de traitement pour la crise de migraine et l'apparition de CCQ primaires. Elle permet d'éviter cette surconsommation lors des crises et d'éviter une prise de médicament en anticipation de la crise. Le patient doit aussi être en mesure d'identifier clairement une crise de migraine et de différencier cette céphalée d'autres types de céphalées (céphalée de tension par exemple) et d'utiliser le traitement adéquat en fonction de la situation.

L'étiologie des CCQ primaires est donc majoritairement l'abus médicamenteux. Cependant, d'autres facteurs de risque existent : anxiété généralisée, épisode dépressif avéré, stress important, troubles ventilatoires et obésité.

b) Etat de mal migraineux

L'état de mal migraineux se caractérise par l'existence continue de migraine pendant plusieurs jours (>72 heures), sans amélioration sous traitement, et avec un retentissement important sur l'état général. L'hospitalisation peut être nécessaire en cas de prostration et de déshydratation du patient.

Cet état de mal migraineux peut être favorisé par un abus médicamenteux et/ou une intoxication médicamenteuse à l'ergotisme. La prise en charge repose donc dans ces cas sur le sevrage de l'abus médicamenteux et, en fonction de l'état du patient, sur la prise d'antidépresseurs, d'anxiolytiques ou de sédatifs si cela est nécessaire.

c) *Infarctus migraineux*

(23) (24)

Lorsque les migraines sont récidivantes et principalement dans le cas de migraine avec aura, des lésions de micro-vaisseaux irrigants la substance blanche peuvent apparaître et sont visibles à l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique). Elles sont dues à une baisse du débit sanguin cérébral lors de la crise de migraine consécutif à la vasoconstriction.

Le risque d'apparition de ces lésions ischémiques est d'autant plus important lorsqu'il s'agit d'une femme, prenant une pilule contraceptive oestroprogestative ou fumant. (23). La migraine avec aura a été ces dernières années de plus en plus reconnue comme étant un facteur de risque important d'AVC ischémique, notamment chez la femme. (24)

On diagnostique cet infarctus migraineux lorsque toute cause d'accident cérébral ischémique est écarté chez un patient migraineux.

D. Diagnostic

(25) (1) (2)

1. Diagnostic clinique de la migraine

Le diagnostic de la migraine est principalement un diagnostic clinique et un diagnostic d'exclusion qui s'appuie sur les critères de la société internationale des céphalées (*Headache Classification Committee*) de l'*International Headache Society* (IHS). Ces critères ont été établis en 1988 et révisés en 2004. Ils sont encore d'actualité aujourd'hui.

Lors de la consultation, le médecin réalise un interrogatoire du patient pour identifier de manière précise s'il s'agit d'un patient migraineux. Pour cela, il réalise un « diagnostic d'anamnèse ».

Le médecin s'intéresse d'abord à la raison qui a conduit le patient à consulter un professionnel de santé et donc à décrire l'épisode de crise de migraine probable. Cependant, une seule crise de migraine décrite ne peut pas confirmer une pathologie migraineuse. C'est la description de crises récurrentes répondant aux critères de l'IHS et séparées par des intervalles sans douleurs qui va permettre de poser le diagnostic de la maladie.

La classification de l'IHS distingue 4 grands types de crise de migraine :

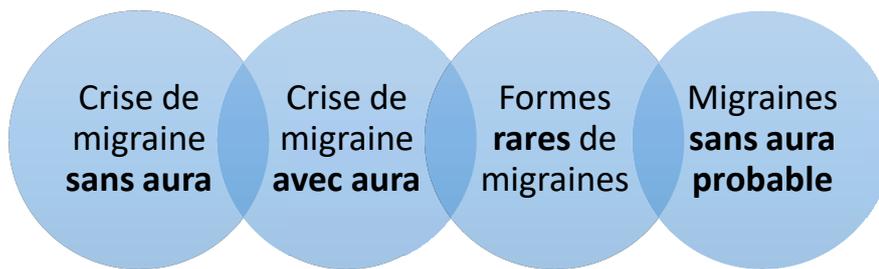


Figure n°10 : Les quatre grands types de crise de migraine

Les migraines avec aura sont ensuite divisées en différentes sous catégories dans la classification (1):

- Migraines avec aura typique : caractérisées par des symptômes visuels, sensitifs ou impactant le langage, mais l'aura n'est ici pas associée à une faiblesse motrice. Les symptômes ne durent pas plus d'une heure et sont totalement réversibles.
- Migraines avec aura atypique : ce sont des migraines associées à des auras à début brutal, qui peuvent durer plus d'une heure, survenant toujours du même côté et associés à différents symptômes :
 - o Migraines avec aura dont les symptômes proviennent du tronc cérébral, sans faiblesse motrice
 - o Migraines hémiplégiques avec aura incluant une faiblesse motrice
 - o Migraines rétiniennes avec des perturbations répétées au niveau visuel (à type de scotomes, scintillement, cécité).

Chez un même patient on pourra retrouver l'une ou l'autre de ces crises.

Les critères de diagnostic de la migraine sans aura, d'après les critères IHS, sont :

- A.** Au moins cinq crises répondant aux critères B à D.
- B.** Crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement).
- C.** Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :
- unilatérale ;
 - pulsatile ;
 - modérée ou sévère ;
 - aggravation par les activités physiques de routine, telles que montée ou descente d'escaliers.
- D.** Durant les céphalées au moins l'un des caractères suivants :
- nausée et/ou vomissement ;
 - photophobie et phonophobie.
- E.** L'examen clinique doit être normal entre les crises. En cas de doute, un désordre organique doit être éliminé par les investigations complémentaires appropriées.

Les crises de migraines sans aura ou avec aura typique répondent à ces critères et le diagnostic de migraine sans aura probable sera fait si l'ensemble des critères est rempli sauf un (parmi les critères A, B, C et D).

Après avoir identifié les symptômes comme étant des manifestations de crises de migraine, le médecin réalise un examen clinique du patient. Cet examen est normal en cas de patient migraineux lorsque l'on est en dehors des crises de migraine. Aucun examen complémentaire ne doit être réalisé devant une migraine définie selon les critères IHS ou pour différencier une migraine de toute autre céphalée primaire (céphalée de tension principalement), car ils ressortiront strictement normaux.

En cas de doute à la fin de l'interrogatoire et de l'examen clinique, les examens complémentaires peuvent aider au diagnostic d'une migraine s'ils restent normaux.

Par contre, il est recommandé de réaliser un scanner TDM (tomodensitométrie) ou une IRM cérébrale :

- devant des crises migraineuses qui apparaissent après 50 ans
- devant une aura atypique
- devant une anomalie à l'examen clinique

Le médecin fait aussi le point sur les antécédents du patient et notamment sur les antécédents familiaux qui peuvent être fréquents dans cette pathologie.

Au final, le diagnostic de la maladie migraineuse repose sur un trépied :

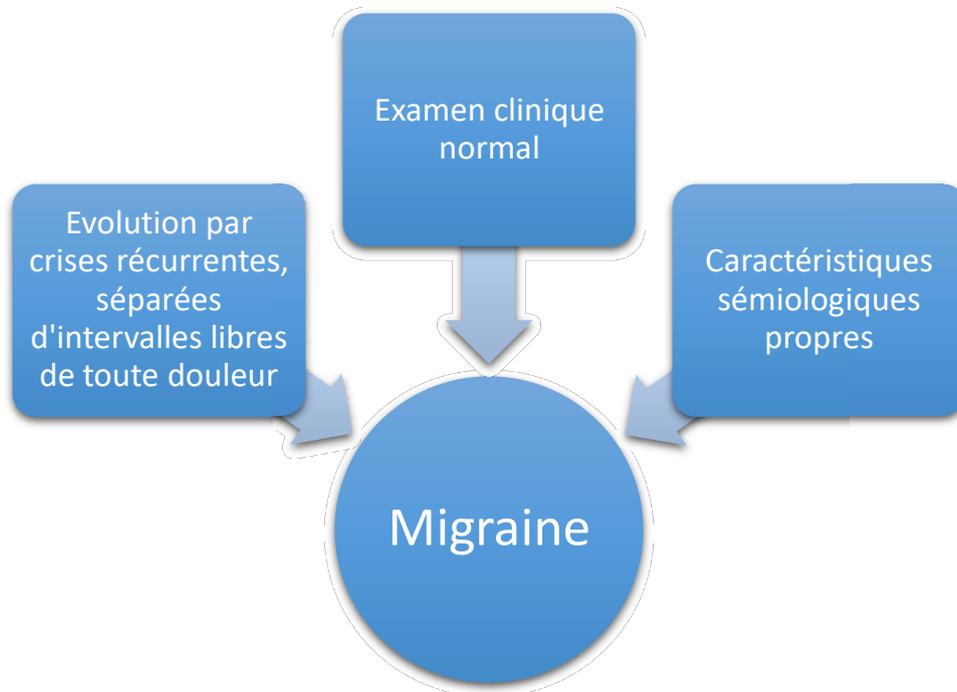


Figure n°11 : Schéma du diagnostic de la migraine

2. Diagnostic différentiel

Un diagnostic différentiel est toujours important à réaliser puisqu'il permet d'éliminer une autre cause de céphalée, la prise en charge en terme de traitements et de conseils des différentes céphalées n'étant pas la même.

Il convient d'éliminer toutes étiologies extérieures telles que les antécédents de traumatisme crânien, l'hypertension artérielle, une affection tumorale, des affections organiques (rachidienne, ORL, ophtalmologique, dentaire ou névralgique).

Parmi les céphalées primaires, la migraine se trouve au côté des céphalées de tension et des algies vasculaires. Ces céphalées se différencient via leurs caractéristiques propres et leurs signes associés.

On retrouvera ces critères dans le tableau suivant :

CEPHALEES PRIMAIRES	DUREE	CARACTERISTIQUES	SIGNES ASSOCIES
MIGRAINE	4 à 72h	<ul style="list-style-type: none"> ○ Uni – ou bilatérale ○ Pulsatile ○ Aggravée par l'activité physique ○ D'intensité modérée à sévère 	<ul style="list-style-type: none"> ● Nausée – vomissement ● Photophobie, phonophobie ● En cas d'aura : troubles (visuels, sensitifs, du langage) transitoires d'installation progressive, durant moins d'une heure, précédant ou accompagnant la céphalée
ALGIE VASCULAIRE	15 à 180 min 1 à 8 crises / jour	<ul style="list-style-type: none"> ○ Unilatérale ○ Périorbitaire / frontale / temporale ○ Douleurs intenses 	<ul style="list-style-type: none"> ● Injection conjonctivale et/ou larmoiement ● Congestion nasale et/ou rhinorrhée, œdème palpébrale ● Myosis et/ou ptosis
CEPHALEE DE TENSION	30 min à 7 jours	<ul style="list-style-type: none"> ○ A type de pression, de serrement ○ Continue ○ Plus diffuse qu'une migraine et non aggravée par l'effort ○ Bilatérale ○ D'intensité faible à modérée 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pas de nausées ● Photophobie ou phonophobie possible

III. FACTEURS FAVORISANTS

(26)

On sait aujourd'hui qu'il existe des facteurs favorisant l'apparition de crise migraineuse chez des sujets qui ont un seuil migrainogène bas. Ces facteurs favorisants sont à identifier pour pouvoir ensuite éviter de se retrouver dans les situations de déclenchement de la crise migraineuse.

Cependant, il ne faut pas oublier que ces facteurs ne sont pas la cause de la migraine. Ils sont dits « déclenchant » lorsqu'ils agissent sur une personne prédisposée à faire des migraines. On parle donc de personne vulnérable ou encore sensible à ces facteurs.

On remarque aussi que la crise de migraine est souvent déclenchée par l'addition de différents facteurs qui pris isolément ne sont pas « déclenchant ». Il est donc rare de voir apparaître des crises déclenchées par un facteur unique (26).

A l'inverse, certaines crises peuvent en apparence se déclencher sans raison particulière.

Même si on peut établir des règles générales en terme de facteurs favorisant la survenue de crise, il faut aussi noter qu'il y a :

- une grande variabilité intra-individuelle : un facteur peut favoriser le déclenchement de crise de migraine à un temps donné dans la vie du patient mais ne sera pas déclenchant sur une autre période de sa vie.
- une grande variabilité inter-individuelle : certaines personnes sont insensibles à des facteurs qui déclenchent des crises chez d'autres patients.

De plus, parfois ce n'est pas le facteur en lui-même mais plutôt la réalisation d'activité de manière irrégulière qui serait un facteur favorisant (par exemple le fait d'avoir un temps de sommeil irrégulier).

A. Facteurs environnementaux

1. Généralités sur les facteurs environnementaux

Chaque individu, dans son milieu de vie, dans son milieu professionnel ou lors de la réalisation de loisirs, est exposé à des facteurs environnementaux. Ces facteurs peuvent influencer la santé humaine. L'expologie est la science de l'exposition et elle s'aide d'une notion qu'on appelle l'exposome pour évaluer le niveau d'exposition d'un individu.

L'exposome est une approche intégrée de l'exposition dans laquelle on considère la situation de l'exposition sans oublier les caractéristiques spécifiques de l'individu (son âge, son genre, son statut sanitaire, ses changements génétiques et épigénétiques...). Cette notion est utilisée en toxicologie pour étudier l'exposition des individus au cocktail de substances auxquelles chacun est exposé chaque jour.

Chaque situation d'exposition est spécifique puisque chaque individu exposé répond de manière unique à cette exposition. La manière de répondre à une exposition dépend de l'exposition à l'instant T mais aussi de l'historique des expositions passées.

Il n'y a donc pas de généralité à faire sur les facteurs environnementaux auxquels sont soumis les patients. Dans le cadre de la migraine, nous ne parlons pas d'exposition aux substances toxiques en temps que telle mais d'exposition à des situations pouvant engendrer un impact sur la santé du patient via l'apparition de crise. De par cette vision, nous retrouvons les facteurs environnementaux comme des facteurs qui peuvent potentiellement favoriser les crises de migraines.

L'environnement du patient est en mouvement constant. L'environnement d'aujourd'hui n'est pas le même que celui d'hier et ne sera pas le même demain. Nous vivons aujourd'hui, dans un pays industrialisé, connecté, en perpétuel mouvement avec une anthropisation massive des milieux de vie.

2. Facteurs environnementaux et migraine

(6)

Comme nous venons de le voir, chaque individu est exposé, dès sa naissance (y compris pendant la période in utero) et jusqu'à sa mort, à de multiples facteurs environnementaux. Le patient migraineux, étant un patient plus sensible à certains facteurs, peut se retrouver dans des situations d'exposition qui, chez lui, vont provoquer une crise de migraine.

Des travaux, qui date d'avant 2012 mais qui sont toujours d'actualité aujourd'hui, ont été menées chez plus de 1200 patients. Ces patients ont été pris en charge en consultation spécialisée en céphalées. Environ 75% d'entre eux mentionnent qu'ils ont identifié des facteurs déclenchant leurs crises de migraine. Les patients décrivent des situations d'expositions exogènes ou endogènes pouvant déclencher des crises de migraines comme (6):

- les situations de stress (pour près de 80% des patients),
- les hormones féminines (pour 65,1% des patients),
- le jeûne (pour 57,3% des patients)
- la météo (pour 53,2% des patients)
- les troubles du sommeil (pour 49,8% des patients)
- les odeurs ou les parfums (pour 43,7% des patients)
- la lumière (pour 38,1% des patients)
- l'alcool (pour 37,8% des patients)
- la fumée de cigarette (pour 35,7% des patients)
- la nourriture (pour 25% des patients)

Nous allons étudier plus en détails certains facteurs favorisant l'apparition de crise de migraine.

B. Le stress : facteur psychologique majeur

(26)

Comme nous venons de le voir, dans la représentation que se fait le patient de sa maladie, le stress est un facteur prépondérant puisque près de 80% des patients le citent comme étant en partie responsable du déclenchement de la crise de migraine. Ce stress est alors défini comme une période d'émotion intense heureuse ou malheureuse se produisant dans l'environnement professionnel, familial ou scolaire. On englobe ici les notions d'anxiété, de contrariété ou encore de choc émotionnel.

Le stress est donc un facteur déclenchant mais, il est aussi notifié que sur des longues périodes, il peut engendrer une aggravation de la maladie migraineuse en accentuant la sévérité et la fréquence des crises.

La chronologie du déclenchement de la crise est variable selon les patients mais il est important de noter que la crise de migraine n'apparaît pas forcément pendant la période de stress mais potentiellement pendant la phase de relaxation qui suit. C'est ce qu'on peut identifier chez des patients souffrant de migraine lors du week-end ou lorsqu'ils sont en vacances. Cette phase de repos après un stress intense peut provoquer la crise.

Ce facteur favorisant explique en partie l'efficacité de certaines méthodes de traitement non médicamenteuses passant par exemple par la relaxation.

C. Facteurs sensoriels

Les facteurs sensoriels se rapportent aux facteurs impactant les principaux sens qui sont l'ouïe, l'odorat, le goût, le toucher et la vue.

Il est compliqué de différencier les facteurs favorisant le déclenchement d'une crise et les symptômes de la maladie migraineuse. Par exemple, de fortes lumières peuvent être un facteur favorisant l'apparition de la crise qui aura comme symptôme accompagnant la céphalée une photophobie.

Dans la même catégorie, on retrouve les bruits, les odeurs (de fumée, de parfums, etc), ou encore les vibrations.

D. Facteurs hormonaux

(27) (28)

Comme nous l'avons déjà vu dans le chapitre Epidémiologie (I.B), les femmes sont plus touchées par cette pathologie que les hommes (2 migraineux sur 3 sont des femmes). On pense donc qu'un facteur hormonal peut influencer le déclenchement des crises de migraine. Cette hypothèse est aussi le fruit d'observations diverses qui incriminent ce facteur telles que :

- Un impact de la grossesse sur la fréquence des crises de migraine
- L'existence de ce qu'on appelle les « migraines menstruelles » ou « migraines cataméniales »
- L'influence de l'utilisation de contraceptif oraux ou de traitement substitutif de la ménopause
- Un sex-ratio équivalent entre les filles et les garçons avant la puberté. Ce sex-ratio se modifie une fois la puberté passée (27)

1. La migraine menstruelle ou migraine cataméniale

D'après la classification de l'IHS, la migraine menstruelle se caractérise par une crise de migraine respectant les critères d'une crise de migraine sans aura et survenant sur la période de deux jours précédant (J-2) et jusqu'à 3 jours après (J+3) des règles (sachant que J1 est le premier jour des règles et qu'on ne comptabilise pas de jour 0).

On distingue alors 2 types de migraines menstruelles (27) :

- Les migraines menstruelles pures : lorsque les crises de migraine surviennent pendant au moins deux cycles sur trois et qu'aucune crise de migraine n'est observée hors de ces périodes de règles.
- Les migraines associées aux règles : lorsque les crises de migraine surviennent pendant au moins deux cycles sur trois et qu'il existe des crises en dehors des périodes de règles.

Pour comprendre ceci, il est important de refaire un point sur les différentes phases du cycle menstruel de la femme. Le cycle menstruel se décline en 3 grandes phases :

- La phase folliculaire,
- La phase d'ovulation,
- La phase lutéale.

Ce cycle débute le premier jour des règles par la phase folliculaire. Durant cette phase les ovaires sécrètent des œstrogènes sous la stimulation de la FSH (Hormone Folliculo-Stimulante) hypophysaire. Par rétrocontrôle l'élévation des œstrogènes inhibe la FSH et stimule la sécrétion de LH (hormone lutéinisante) hypophysaire qui déclenche l'ovulation.

Ensuite, lors de la phase lutéale et sous l'influence de la LH, le follicule se transforme en corps jaune qui permet la sécrétion de la progestérone et des œstrogènes. La concentration importante de ces hormones induit une diminution de la FSH et de la LH. Une dizaine de jours après l'ovulation, les taux de progestérone et d'œstrogènes chutent.

La figure n°12 nous permet de bien visualiser l'évolution des taux de progestérone et d'œstrogènes durant le cycle menstruel.

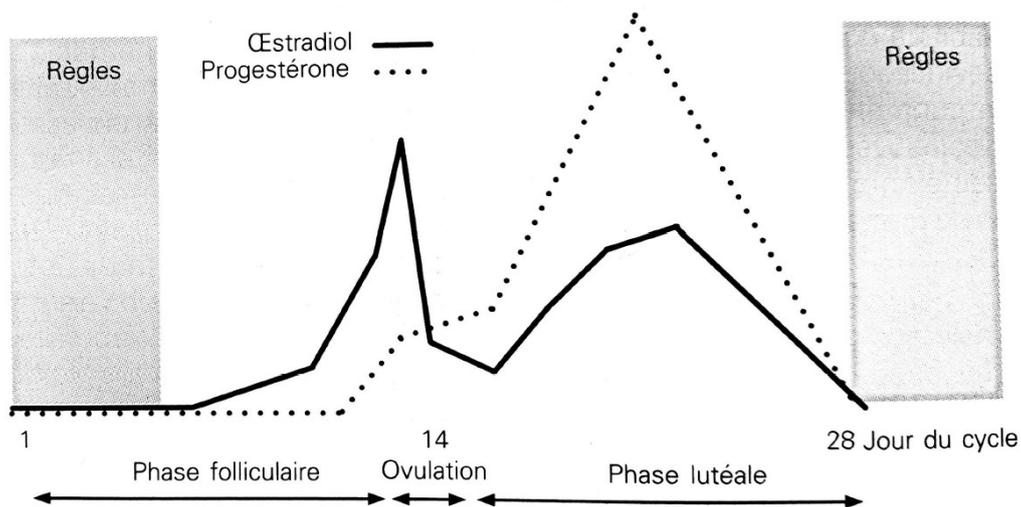


Figure n° 12 : Œstadiol et progestérone durant le cycle menstruel (27)

L'incidence des crises de migraine augmente lorsque les taux de ces deux hormones chutent. Cependant, il a été démontré que ce n'est pas la chute de progestérone qui serait le facteur favorisant le déclenchement de la crise de migraine. La crise de migraine menstruelle, aussi appelée migraine cataméniale, serait provoquée par une chute importante d'œstrogènes lorsque la femme a été exposée à de fort taux d'œstrogènes pendant plusieurs jours. (27)

Le mécanisme d'action propre à ce phénomène est encore inconnu.

2. Migraine et grossesse

Il est reconnu que la grossesse est une période où on observe une amélioration nette de la migraine pouvant aller jusqu'à la disparition complète des crises. Ce phénomène apparaît dans 55 à 90% des cas. (27) Cette amélioration est plus fréquente lorsque la femme est sujette à des migraines cataméniales.

Il existe tout de même des femmes chez lesquelles les crises de migraines peuvent rester inchangées ou s'accroître durant cette période.

La femme enceinte étant une patiente à risque, il est important de noter qu'en cas de crise de migraine un avis médical est conseillé et les traitements proposés devront prendre en considération l'état physiologique de la femme.

3. Migraine et contraception

Le facteur hormonal peut être un facteur central du déclenchement des crises de migraine. On en vient donc à se poser la question de l'influence de la prise de contraceptifs oraux.

Il n'existe en fait pas de règle concernant la prise de ces méthodes de contraception et l'apparition de crises de migraine. Il est possible d'observer :

- une amélioration de la maladie migraineuse avec une diminution de la fréquence des crises et/ou de leur intensité,
- une aggravation de la maladie migraineuse avec une augmentation de la fréquence des crises et/ou de leur intensité,
- une absence de modification de la fréquence ou de l'intensité des crises.

Chez la patiente migraineuse il existe des recommandations concernant la prescription de contraceptifs oraux par rapport notamment au risque vasculaire.

La migraine constitue un facteur de risque d'accident ischémique et les contraceptifs oraux sont également reconnus comme tels. Il y aurait une synergie pour cette association migraine – pilule et accident ischémique cérébral. (27) Ce risque est d'autant plus important lors de la combinaison migraine – pilule – tabac.

L'IHS a donc émis des recommandations pour diminuer ce risque. Parmi celles-ci on retrouve :

- L'arrêt du tabac avant le début des oestro-progestatifs
- Envisager un traitement par des contraceptifs sans éthinylestradiol.

4. La migraine et la ménopause

La ménopause est la période d'arrêt de production des œstrogènes et des progestatifs par les ovaires et se caractérise par une période de douze mois d'arrêt complet des règles.

Concernant les différentes études sur la migraine pendant la ménopause, on ne peut pas dire que la ménopause améliore la maladie. Cependant la prise de traitement hormonal substitutif (THS) utilisé pour limiter les troubles du climatère (tels que bouffées de chaleur, insomnie, sécheresse cutanée et des muqueuses, fuites urinaires) peut constituer un facteur favorisant la survenue de crise. Ces THS sont constitués d'œstrogènes naturels et de progestatifs.

Leur influence sur les crises de migraine dépend du schéma et de la voie d'administration. (27)

Une étude a été réalisée chez 171 femmes japonaises âgées de 40 à 60 ans. On retrouve dans cette étude :

- Des femmes en pré-ménopause signifiant dans l'étude que leurs cycles menstruels sont réguliers ;
- Des femmes en péri-ménopause signifiant que des menstruations sont présentes mais irrégulières ;
- Des femmes en post-ménopause signifiant que l'arrêt des menstruations s'est produit depuis plus d'un an.

Ces femmes souffrent de crise de migraine.

Le but de cette étude est de faire une comparaison entre la fréquence et la sévérité des crises à l'âge de vingt et trente ans et la fréquence et la sévérité des crises au moment de l'étude.

Les résultats sont rapportés dans les figures 13 et 14 :

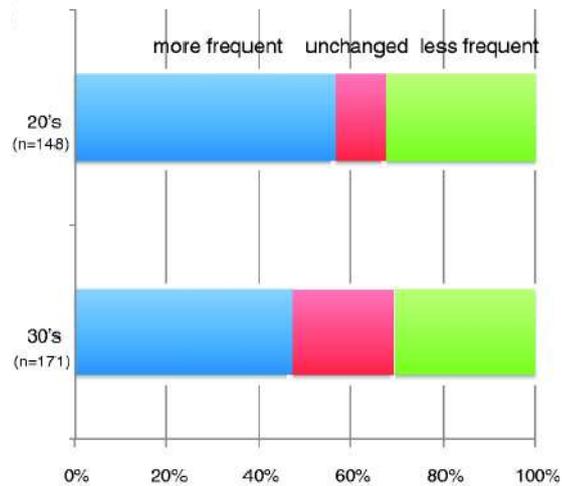


Figure n° 13 : Fréquence des crises de migraine en cours par rapport à la fréquence des crises de migraine des participantes à l'âge de 20 et 30 ans(28)

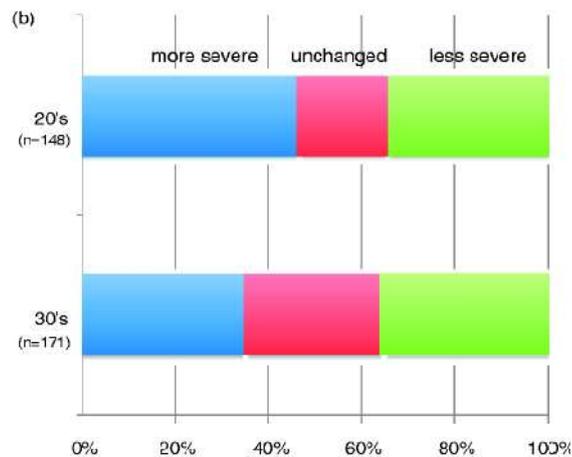


Figure n° 14 : Sévérité des crises de migraine en cours par rapport à la fréquence des crises de migraine des participantes à l'âge de 20 et 30 ans(28)

A priori, pour ces participantes, les crises de migraine seraient plus fréquentes au moment de l'étude que lorsqu'elles étaient dans la vingtaine ou la trentaine.

Cependant, quand on sépare les groupes de population et que l'on différencie les déclarations des femmes en pré-ménopause, en péri-ménopause ou en post-ménopause, l'analyse des

résultats n'aboutie pas aux mêmes conclusions.

Les résultats du rapport datant de 2016 montrent que plus de 50% des femmes ménopausées ont répondu que les migraines étaient actuellement moins fréquentes que dans la vingtaine et la trentaine. De plus, la plus grande proportion de femmes ménopausées a répondu que les migraines étaient actuellement moins sévères que pendant toute autre période. (28)

On retrouve ces résultats sur les figures 15 et 16 :

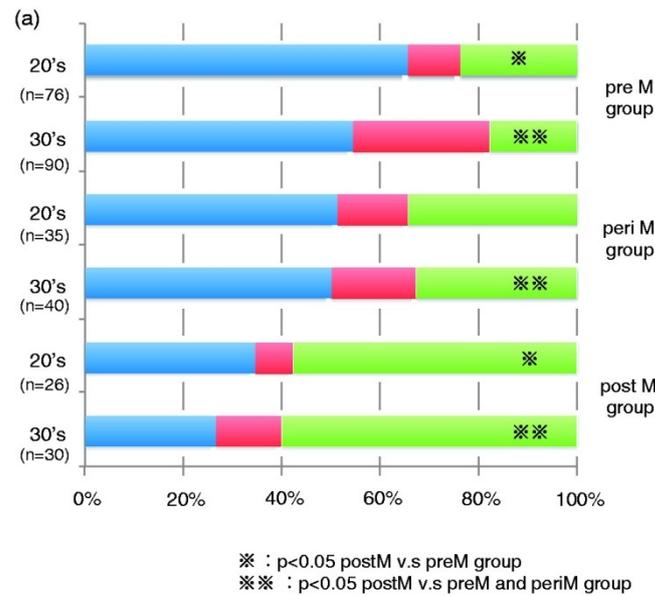


Figure n° 15 : Fréquence des crises de migraine en fonction du statut menstruel (28)

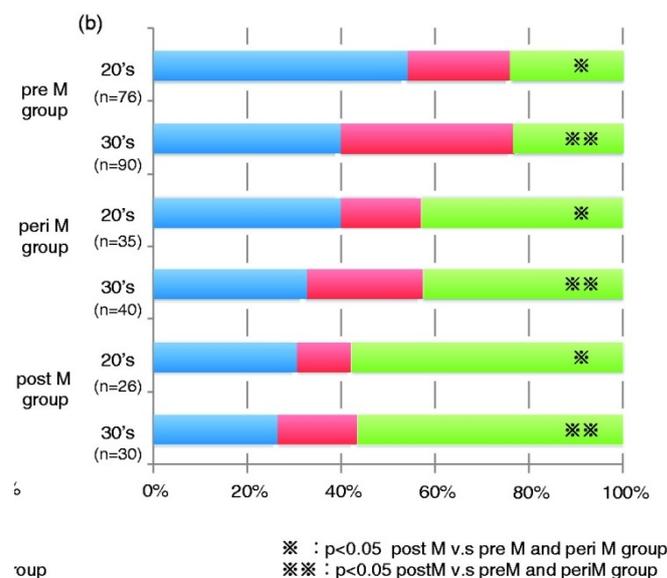


Figure n° 16 : Sévérité des crises de migraine en fonction du statut menstruel (28)

Cette étude ne permet pas d'affirmer que la ménopause est une période où les crises de migraine sont forcément moins fréquentes et moins sévères car certaines réponses montrent une augmentation de la fréquence et de la sévérité.

Cette étude possède aussi quelques limites. Elle repose sur la réalisation d'un questionnaire relatant des faits qui se sont déroulés au minimum 20 ans auparavant. Le biais de mémoire concernant une partie des réponses ne peut donc pas être écarté.

E. Alimentation

(29)

L'alimentation est un déterminant de santé majeur dans la population. On en parle plus souvent comme un facteur protecteur ou un facteur de risque concernant des pathologies comme le diabète, le cancer ou encore les maladies cardio-vasculaires. Ce facteur impacte à plusieurs niveaux l'état de santé des personnes.

Concernant la maladie migraineuse, l'alimentation a été identifiée comme une des grandes catégories de facteurs pouvant déclencher une crise.

On reconnaît que certains aliments sont à éviter chez les personnes avec un seuil migrainogène bas. C'est en fait le patient lui-même qui va incriminer un ou plusieurs aliments pour lesquels il possède une sensibilité accrue vis-à-vis de l'apparition de la crise.

L'alimentation est une notion particulière puisque l'on sait que dans le monde les habitudes alimentaires ne sont pas les mêmes. Il existe une différence entre les aliments cités par des français comme étant le plus à risque de déclencher une crise et pour des sujets d'autres nationalités n'ayant pas les mêmes habitudes alimentaires.

Pour les français, on a réussi à identifier des aliments régulièrement incriminés tels que : le chocolat, la menthe, le fromage fermenté, les œufs, les graisses cuites et les agrumes. (29)

En dehors des aliments solides on sait que les boissons alcoolisées apparaissent comme étant un facteur prépondérant dans le déclenchement de crise migraineuse avec notamment le vin blanc ou encore le champagne.

Au-delà des aliments incriminés, on peut citer des constituants alimentaires comme les nitrites ou nitrates, la tyramine, les phénols, les glutamates, etc.

Nitrites	Elément de conservation retrouvé dans les viandes et charcuteries (jambon, saucisses, salami, bacon, etc)
La tyramine	Naturellement présente dans certains fromages, vins, etc
Le glutamate	Retrouvé dans la cuisine chinoise pour rehausser certaines saveurs par exemple
La caféine	Stimulant retrouvé dans le café ou le thé

On pourrait donc penser à des régimes « spécifiques » pour les migraineux, cependant il faut faire très attention à cette notion de régime puisque chaque sujet va avoir des aliments dont il est plus ou moins sensible et l'élimination d'une famille entière d'aliment n'est pas recommandée.

Les crises de migraine peuvent aussi apparaître chez les patients sensibles au fait de sauter des repas, aux hypoglycémies, aux périodes de jeûne ou aux repas irréguliers.

En annexe n°1 on retrouve un document de l'AHS (American Headache Society) intitulé « Diet and migraine » qui relate différents conseils concernant les aliments pouvant favoriser la survenue de crise de migraine et la tenue d'une alimentation équilibrée.

F. Facteurs climatiques

Les changements climatiques apparaissent comme un facteur favorisant l'apparition de crise. On énumère les situations comme : les vents violents, les jours d'orages, les jours de grosses chaleurs ou de froid intense, le passage en altitude ou encore le niveau d'humidité.

Lors de voyage, le changement d'un climat à un autre peut également impacter le patient.

G. Mode de vie

Quand on parle de mode de vie on pense à la manière dont l'individu construit sa journée, c'est sa manière d'être et de vivre incluant ses activités de tous les jours. Bien évidemment chaque sujet a son propre mode de vie. Les sujets migraineux peuvent dans leur vie quotidienne identifier des situations plus facilement propices au développement d'une crise migraineuse.

Le sommeil est un des facteurs prépondérant de cette catégorie. Autant un trop plein de sommeil qu'un manque de sommeil peut favoriser ces crises. On identifie aussi l'irrégularité du rythme de sommeil. Une simple nuit trop courte ne va pas forcément causer de céphalées mais c'est la variation entre sommeil long et court qui peut devenir un vrai facteur déclenchant.

Nous l'avons vu, le stress est un point central des facteurs favorisant l'apparition de crise, et celui-ci peut se retrouver dans des situations de vie quotidienne comme lors d'une modification du rythme de vie :

- Dans la vie professionnelle : lors d'une période de chômage, d'un changement de poste ou de travail, de période d'examen, de surmenage
- Dans la vie personnelle : lors d'un déménagement, de vacances, de voyages, lors des week-ends (avec la modification du rythme de vie par exemple)

Les patients migraineux vont parfois essayer d'éviter à tout prix certaines situations à risque ce qui peut leur être préjudiciable dans leur vie sociale et familiale.

H. Facteurs génétiques

(6)

Dans la majorité des cas, les migraines sont liées à des facteurs environnementaux et la composante polygénique est moins prononcée même si elle existe.

Il existe tout de même des cas de migraines rares directement liés à l'implication d'un gène. On parle de migraine monogénique. C'est le cas de la migraine hémiplegique familiale (FHM), que nous avons évoqué dans le chapitre « Généralités », et de la migraine hémiplegique sporadique (SHM). La FHM est à transmission autosomique dominante alors que la SHM est une mutation de novo, sans antécédents familiaux.

IV. IMPACT DE LA MIGRAINE

Nous venons de voir en détail les principaux facteurs favorisant la survenue de crise de migraine. On comprend donc aisément que la vie d'un patient migraineux va être impactée autant au niveau professionnel, social et privé.

Au delà de l'impact sur le patient, la pathologie de la migraine a aussi un impact au niveau économique du fait de la prise en charge pluridisciplinaire des patients migraineux et de l'utilisation de thérapeutiques médicamenteuses notamment en automédication.

Nous allons donc étudier ces différents impacts dans ce chapitre.

A. Impact sur la qualité de vie

(4)

Pour comprendre l'impact que peut avoir la maladie migraineuse sur la qualité de vie, il faut d'abord revoir la notion même de « qualité de vie ». La définition est assez ancienne puisque l'OMS en 1993 l'a définie comme : *« la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est donc un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement »*.

La notion de qualité de vie se réfère donc à quelque chose de perçu par l'individu en prenant en considération un certain nombre de critères. La santé est un des points clés qui va influencer sur la perception de la qualité de vie du sujet.

La migraine est une pathologie qui peut facilement impacter la qualité de vie du patient pour lequel il devient compliqué de réaliser certaines tâches de la vie quotidienne autant à la maison, sur des temps de loisirs, qu'au travail.

On ne peut pas réellement différencier l'impact de la qualité de vie du patient au niveau professionnel et scolaire et l'impact de la qualité de vie au domicile du patient. Le mot « domicile » est ici un terme qui se veut large et qui s'oppose donc à la notion de « travail ». En effet, la pathologie de la migraine a des conséquences globales sur la vie du patient.

Les crises migraineuses, de par leurs nombreux facteurs favorisant, peuvent survenir à n'importe quel moment de la journée, de la semaine, du mois...

Certains facteurs peuvent être plus spécifiques d'une activité professionnelle comme le stress ou l'anxiété mais ceci ne veut pas dire que l'on ne les retrouve pas en dehors du travail.

On peut dans un premier temps penser à l'impact que peut avoir cette maladie sur les relations sociales et notamment sur les relations familiales. Le simple fait de devoir annuler certaines sorties en famille ou entre amis met en lumière les conséquences des crises de migraine. Cela réduit le temps consacré à l'entourage de la personne et peut affecter certaines relations comme les relations de couples ou avec les enfants. La maladie migraineuse est d'autant plus compliquée à vivre dans le sens où les individus non migraineux, par manque d'information sur cette pathologie, sont dans l'incompréhension. De ce fait, la communication peut être tendue et affectée lors d'épisode de crise de migraine.

On peut en fait se retrouver assez rapidement dans un cercle vicieux puisque certains facteurs favorisant les crises de migraine (comme le stress, la contrariété) peuvent être exacerbés par des situations difficiles rencontrées à la maison ou au travail dues justement aux crises de migraine (absentéisme au travail décrié, disputes de couples, mal être de ne pas pouvoir participer à certaines activités, etc).

Pour étudier réellement l'impact que peut avoir la pathologie migraineuse sur la qualité de vie, plusieurs échelles existent et ciblent plus ou moins la productivité, la santé, etc.

L'échelle MIDAS (Migraine Disability Assessment) (annexe n°2) est une échelle d'évaluation de la perte de productivité du patient sur un trimestre et dans le domaine professionnel, domestique et social. Elle est validée en France et reconnue par la Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées (SFEMC). Cette échelle est destinée aux adultes (la version PedMIDAS est une version pédiatrique peu utilisée).

On y retrouve cinq questions principales dont les réponses doivent être données en nombre de jours.

Quatre grades de sévérité sont définis :

- Le grade 1 correspond à un score inférieur à 5 : cela correspond à une absence de perte de productivité
- Le grade 2 correspond à un score compris entre 6 et 10 : cela correspond à une faible perte de productivité
- Le grade 3 correspond à un score compris entre 11 et 20 : cela correspond à une perte de productivité significative
- Le grade 4 correspond à un score supérieur à 21 : cela correspond à une importante perte de productivité

Aux cinq questions principales sont rajoutées deux questions qui évaluent la fréquence et l'intensité des céphalées.

Ce questionnaire a une utilité évidente pour évaluer l'impact de la maladie migraineuse et son utilisation coordonnée à la tenue d'un agenda de crise peut avoir un réel bénéfice dans la prise en charge du patient.

Cette échelle n'est pas la seule utilisée pour évaluer les conséquences de la maladie migraineuse. Il existe notamment le questionnaire HIT (Headache Impact Test) (annexe n°3) qui étudie l'impact général des céphalées. Ce questionnaire se réalise en six questions :

- Trois évaluant l'impact de la crise de migraine
- Trois évaluant l'impact global

Les réponses aux questions sont :

- jamais : côté à 6 points par réponse
- rarement : côté à 8 points par réponse
- de temps en temps : côté à 10 points par réponse
- très souvent : côté à 11 points par réponse
- tout le temps : côté à 13 points par réponse.

Les six questions donnent un score compris en 36 et 78. Plus le score est élevé, plus le grade de sévérité augmente :

- grade 1 = score ≤ 49 : faible impact ;
- grade 2 = score de 50 à 55 : impact certain ;
- grade 3 = score 56 à 59 : impact important ;
- grade 4 = score ≥ 60 : impact majeur.

L'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) (annexe n°4) est une échelle permettant de dépister les troubles anxio-dépressifs pouvant être associés à la pathologie migraineuse. Les questions sont de deux types : « A » pour le paramètre anxieux et « D » pour la dimension dépressive. Le total A et D peut être fait :

- pour un score <7 : pas de symptomatologie
- pour un score de 8 à 10 : symptomatologie douteuse
- pour un score > 11 : symptomatologie certaine

D'autres échelles existent comme l'outil QVM (Qualité de Vie et Migraine) qui est une échelle française spécifique liée à la santé sous forme d'auto-questionnaire portant sur les trois derniers mois en explorant les dimensions psychologique, physique, sociale et la gêne occasionnée par le traitement. (4)

On pourrait aussi citer le score SF-36 ou le score SF-12 qui sont également des questionnaires concernant la qualité de vie.

B. Evaluation du retentissement et du handicap

(30)

Selon la définition donnée par la loi française du 11 février 2005 portant sur l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées : « *Constitue un handicap, au sens de la présente loi, toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant.* »(30).

Le terme handicap désigne la limitation des possibilités d'interaction d'un individu avec son environnement, causée par une déficience provoquant une incapacité, permanente ou non.

Les crises de migraine répondent à cette définition puisqu'elles provoquent temporairement des limitations d'activités.

L'évaluation du handicap d'un patient migraineux peut passer par la réalisation d'un agenda de crise de migraine relatant le nombre de jours par mois de céphalées migraineuses, les symptômes accompagnant les crises ainsi que leur durée et le retentissement sur les activités du patient. Cette évaluation du handicap passe aussi par la réalisation de questionnaires et d'échelles vus précédemment.

C. Impact économique

(31)

Les céphalées, dont les migraines, sont un problème de santé publique majeur. Elles touchent une population active âgée de 18 à 65 ans. Les symptômes ressentis peuvent provoquer certaines incapacités pouvant nuire à la productivité des individus. L'impact économique est donc considérable.

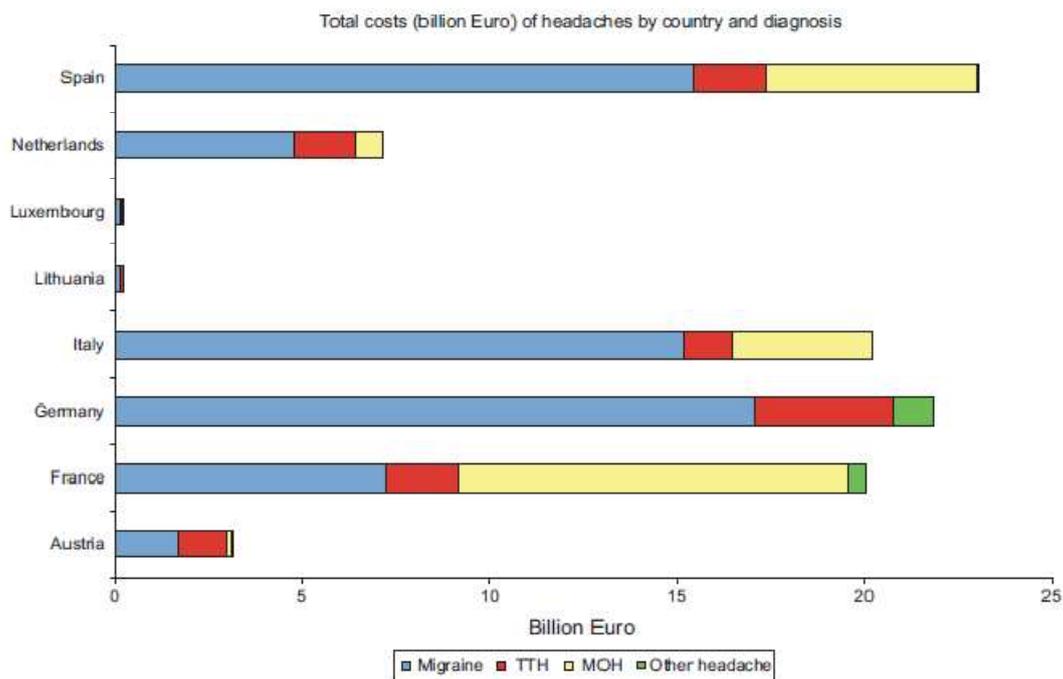


Figure n°17 : Coûts annuels totaux des céphalées(31)

Dans différents pays de l'Europe, on a étudié les coûts annuels imputables aux céphalées (visible sur la figure n°17) avec notamment les migraines (en bleu), les céphalées de tension (TTH : Tension-Type Headache, en rouge), les céphalées par abus médicamenteux (MOH : Médication Over-use Headache, en jaune), et les autres types de céphalées (en vert). Les migraines sont largement représentées mais on note aussi qu'en France les céphalées par abus médicamenteux représentent un coût non négligeable.

La migraine étant la pathologie neurologique la plus fréquente en Europe, l'impact économique est important. On estime le coût de la migraine à 1222€ par patient et par an. En prenant en considération la tranche d'âge 18-65 ans, en Europe on estime donc un coût de 111 milliards d'euros par an.

On différencie :

- ➔ les coûts directs : ils représentent à peine 10% du coût total. Ce sont principalement :
 - les soins ambulatoires (30€ par patient par an)
 - les médicaments (16€ par patient par an)
 - les hospitalisations (16€ par patient par an)
- ➔ les coûts indirects : ils représentent 93% de ces coûts et sont liés principalement à une réduction de productivité au travail (765€ par patient par an) et liés à l'absentéisme (371€ par patient et par an).

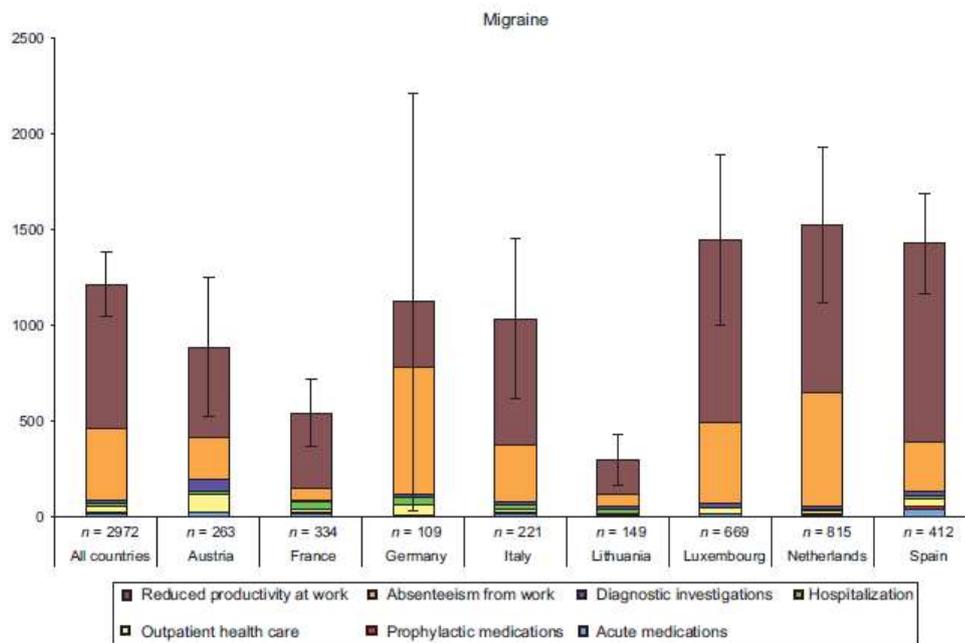


Figure n°18 : Coûts annuels directs et indirects par personne de la migraine en Europe (31)

Dans cette étude, nous prenons en compte uniquement la population européenne. Mais le même constat peut être fait dans le monde et l'impact financier est énorme pour la société.

V. PRISE EN CHARGE ET ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS

A. Prise en charge non médicamenteuse

La prise en charge non médicamenteuse correspond à la prise en charge du patient sans utiliser de médicament. Elle se concentre donc principalement sur les facteurs favorisant l'apparition de crises de migraine et les conseils d'hygiène de vie.

1. Rapport de la Haute Autorité de Santé (avril 2011)

(32)

La Haute Autorité de Santé (HAS) a, en avril 2011, fait un rapport sur le développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses.

On définit dans ce rapport la notion de développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses comme « *nécessitant une participation active du patient en interaction ou non avec un professionnel spécialisé et faisant l'objet de recommandations de bonnes pratiques dont la validité est reconnue en France.* » (32)

On se concentre ici sur la prise en charge du patient concernant principalement les règles hygiéno-diététiques et les modifications des comportements alimentaires, l'activité physique, la prescription de thérapies cognitivo-comportementales ou de thérapies physiques comme l'ergothérapie, ou encore la kinésithérapie.

Le terme « prescription » est utilisé dans ce rapport puisque l'on fait référence à une décision du médecin lors d'une consultation médicale. Cette décision peut être de différent type illustré dans la figure suivante (Figure n°19).

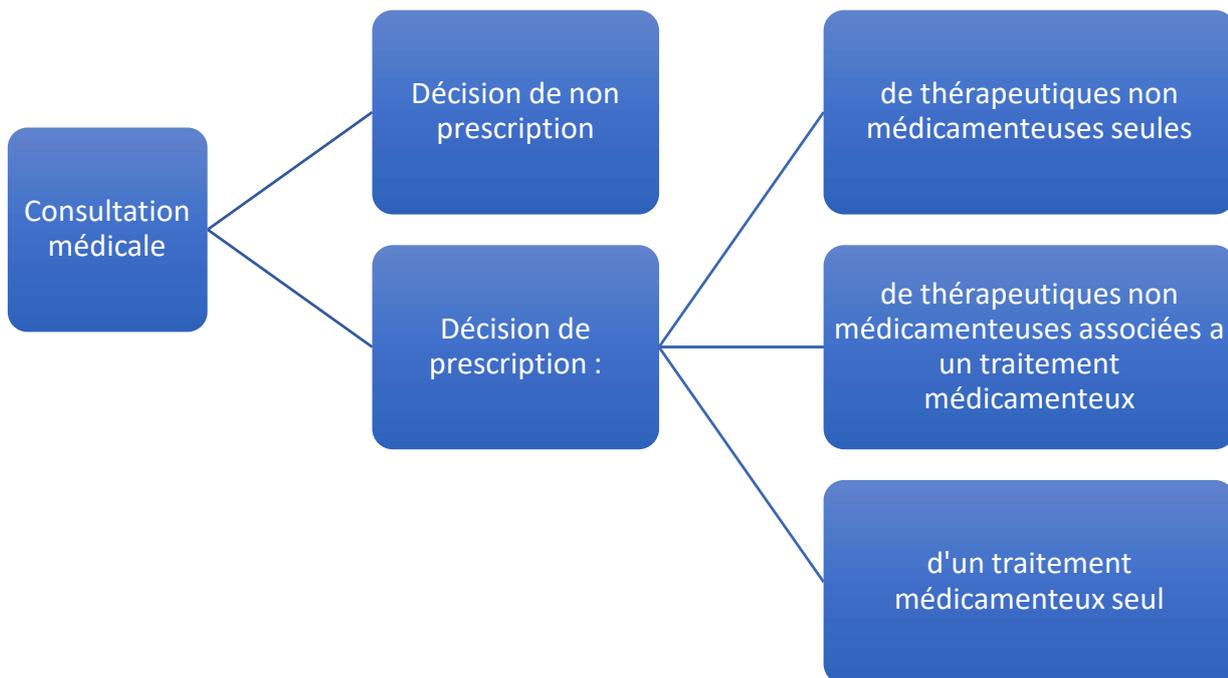


Figure n°19 : Différentes issues d'une consultation médicale

La prescription du médecin peut être soit inscrite sur une ordonnance, soit énoncée à l'oral au patient.

Ce rapport de l'HAS centre son attention surtout sur les prescriptions non médicamenteuses en lien avec les risques cardio-vasculaires et l'insomnie du patient. Elle entre donc dans un contexte de traitement de fond. Cependant, la définition qui est donnée aux prescriptions non médicamenteuses est applicable aux autres formes de prise en charge non médicamenteuse en lien avec d'autres pathologies comme ici la migraine.

2. Retour aux sources, à la naturalité

Dans une société, aujourd'hui, où l'on parle de plus en plus de « retour aux sources », de « retour au naturel », il semble important de pouvoir conseiller aux patients une alternative aux traitements médicamenteux quand celle – ci existe. On en vient donc à parler des médecines dites « alternatives », « douces ». D'après l'OMS, ces dernières correspondent à un « *ensemble de pratiques de soins de santé qui n'appartiennent pas à la tradition du pays et ne sont pas intégrées dans le système de santé dominant.* »

En France, le système de santé principal est basé sur la médecine allopathique fondée sur une validation scientifique et dont les soins reposent principalement sur la prescription de médicaments.

Différents types de médecines alternatives existent :

- Par utilisation de produits naturels : la phytothérapie ou l'aromathérapie par exemple
- Basées sur la manipulation : l'ostéopathie ou la chiropraxie par exemple
- Basées sur les principes du « Corps et de l'Esprit » : l'hypnothérapie, la méditation, ou encore la sophrologie
- Autres : l'acupuncture, l'homéopathie...

3. Prise en charge non médicamenteuse de la migraine

La pathologie migraineuse est soumise à de multiples facteurs favorisant les crises de migraines, c'est un des critères qui fait que la prise en charge médicamenteuse n'est pas la seule réponse à la demande des patients. Le fait d'agir sur ces facteurs favorisants permet de réduire la fréquence ou l'intensité des crises de migraine.

En plus de ceci, certains gestes simples peuvent permettre aux patients de réduire l'intensité de la crise lorsqu'elle apparaît. On peut agir, par exemple, en pressant la tempe du côté douloureux, en appliquant des compresses glacées ou bouillantes, ou encore en frictionnant le front avec une boule de menthe. On retrouve aussi certains conseils comme le fait de boire du café fort ou d'avalier un morceau de sucre. Etant donné qu'il existe une variabilité interindividuelle forte, ces méthodes sont spécifiques aux patients.

Pour agir sur les désagréments accompagnant la crise de migraine il peut être intéressant de porter des verres teintés ou s'installer dans une pièce à l'abri de la lumière et du bruit.

En dehors des phases de crises de migraine, on va surtout agir sur les facteurs favorisant en essayant de les éviter au maximum. Beaucoup de méthodes font référence à la notion de facteurs psychiques qui semblent très importants et très influents sur la survenue des crises.

Le stress étant un point central de l'apparition d'une crise de migraine, certaines thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent être utilisées comme :

- La relaxation,
- L'acupuncture,
- L'homéopathie,
- La phytothérapie,
- L'aromathérapie,
- La manipulation vertébrale.

a) La relaxation

La relaxation peut être une réponse pour les patients puisqu'elle permet d'obtenir un relâchement des tensions musculaires, de contrôler des réactions anxieuses liées à l'apparition de crises et d'avoir un ressenti d'acquisition d'un sentiment de maîtrise des symptômes.

b) L'acupuncture

L'acupuncture fait partie de ce qu'on appelle la médecine chinoise et consiste en la manipulation d'aiguilles insérées sur certains points du corps humain qui sont normalisés par l'OMS. Elle se base sur une vision énergétique et l'insertion d'aiguilles sur des points spécifiques du méridien permettrait d'équilibrer l'énergie de l'organe qui régit ce méridien.

En se basant sur le fait que certaines pathologies sont considérées comme un déséquilibre, le fait de faire de l'acupuncture pourrait rééquilibrer l'énergie du corps.

Elle serait un moyen de lutter contre des problèmes émotionnels liés au stress.

c) L'homéopathie

L'homéopathie se fonde sur différents principes fondamentaux qui sont :

- le principe d'infinitésimalité qui se base sur le fait que plus une préparation est diluée successivement et dynamisée, plus son pouvoir thérapeutique augmente. Les dilutions sont des dilutions au centième (CH) ou au dixième (DH), le « H » correspondant aux dilutions hahnemanniennes (nom donné aux dilutions car elles proviennent d'un chercheur nommé Hahnemann).

- le principe de similitude : Une substance utilisée à forte dose chez une personne en bonne santé provoque des symptômes. Cette même substance utilisée à faible dose chez une personne malade souffrant des mêmes symptômes permet de la guérir.
- le principe de globalité : l'homéopathie correspond à la prise en charge du patient dans son entièreté et le choix des souches utilisées sera fonction de l'individu, de son mode de vie, de ses représentations, et non pas seulement de sa maladie. Une même pathologie peut être prise en charge différemment par l'homéopathie du fait de variabilités inter-patients existantes.

On peut tout de même donner quelques exemples d'utilisation de souches homéopathiques chez un patient sujet à des crises de migraine :

- Coffea cruda ou Ignatia amara : peuvent être utilisées contre des facteurs psychologiques (contrariétés, émotions)
- Ignatia amara : peut être utilisée lorsque la crise de migraine est causée par la lumière, le bruit, les odeurs
- Sulfur, Kalium phosphoricum, Sanguinaria canadensis : peuvent être utilisées dans des situations de surmenage (mode de vie intense, départ en vacances)
- Lycopodium : peut être utilisée lorsque la crise de migraine est causée par la prise d'aliment spécifique
- Nux Vomica : peut être utilisée lorsque la crise de migraine est causée par un excès d'aliments
- Iris Versicolor ou Cyclamen europeum : peuvent être utilisées lorsque la crise de migraine est accompagnée de symptômes visuels
- Kalium bichromicum : peut être utilisée lorsque la crise de migraine est accompagnée de douleur du globe oculaire augmentée par le froid
- Bryonia alba : peut être utilisée lorsque la crise de migraine est accompagnée de douleur aggravée par le mouvement
- ...

d) La phytothérapie

(33) (34) (35) (36)

La phytothérapie est définie comme le traitement ou la prévention de pathologie par l'usage des plantes et plus particulièrement de plantes médicinales c'est-à-dire de « *drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses* ».

Dans le cadre de la migraine, on peut citer la Partenelle (grande camomille), la Verveine anisée, le Ginkgo biloba, la Pétasite, la Saule comme ayant un impact sur la fréquence des crises de migraines ou sur les symptômes de celles-ci dû à leur composition chimique.

e) L'aromathérapie

(37) (38) (39)

L'aromathérapie correspond à l'utilisation d'huiles essentielles en thérapeutique. Elles peuvent avoir un effet directement sur les symptômes de la crise de migraine mais aussi agir sur les facteurs favorisants les migraines en ayant certaines vertus relaxantes et calmantes. On cite ici l'huile essentielle de lavande très largement utilisée, mais aussi l'huile essentielle de menthe poivrée, de camomille romaine, de marjolaine, de romarin ou encore de giroflie.

B. Prise en charge thérapeutique

(40) (41)

Comme nous l'avons vu précédemment, la maladie migraineuse est une pathologie sous diagnostiquée. Certains patients n'imaginent pas aller consulter un médecin pour ce genre de symptômes dans un premier temps et ne parlent d'ailleurs pas de « maladie » mais de douleurs. Ces patients vont tout de même essayer de soulager ces premiers symptômes via l'automédication. Le rôle du pharmacien, comme nous le verrons par la suite, est de comprendre pourquoi le patient a besoin d'un traitement et, s'il le juge nécessaire, il peut le rediriger vers son médecin traitant.

Le médecin pourra poser véritablement le diagnostic d'une migraine et donc prescrire un traitement adéquat si nécessaire. Il faut que le patient comprenne que les traitements qui lui seront prescrits ne sont pas des traitements miracles et qu'une crise migraineuse pourra être traitée par un traitement alors qu'une autre crise ne le sera pas. On a une véritable variabilité interindividuelle et intra-individuelle pour ce qui est des crises de migraine et de l'efficacité des traitements sur celles-ci.

En fonction de la discussion, de l'interrogatoire avec le patient, le médecin a plusieurs choix concernant la prise en charge thérapeutique à adopter.

On distingue deux types de traitements : les traitements de la crise et les traitements de fond.

Les traitements de la crise concernent tous les patients atteints de migraine. Ils vont avoir pour but de diminuer l'intensité et la durée de ces crises.

A l'inverse, les traitements de fond sont réservés à certains patients migraineux pour lesquels les crises sont trop invalidantes et répétées, et/ou non soignées par des traitements de crise. Le principal but ici est de réduire la fréquence des crises.

1. Traitements de crise

(42)

Ces traitements de crises peuvent être spécifiques ou non spécifiques. Ils ont pour but de venir soulager le patient rapidement lors de l'apparition de la douleur liée à la crise migraineuse.

a) Traitements non spécifiques pouvant être administrés lors de crises de migraine

Dans un premier temps, certains traitements sont utilisés dans la crise de migraine et sont dits non spécifiques. Ils sont composés d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ils seront pris en première intention. En cas d'échec on passera sur des traitements dits spécifiques.

Ce sont des traitements ne devant pas obligatoirement faire l'objet d'une prescription médicale. Cette notion peut expliquer leur usage parfois inapproprié.

i. Paracétamol

(43)

On retrouve tout d'abord le paracétamol, antalgique non opioïde de palier 1 de la classification de l'OMS ayant une action antipyrétique (44). Son mécanisme d'action aujourd'hui n'est pas précisément élucidé.

L'avantage de ce traitement est qu'il est plutôt bien toléré et son utilisation est possible chez des populations plus vulnérables telles que les femmes enceintes, les femmes allaitantes ou encore les enfants. Certaines précautions sont tout de même à prendre en compte du fait de sa toxicité hépatique. Ce n'est en aucun cas un médicament anodin et les posologies et dosages doivent être bien respectés. Il ne faut donc pas banaliser la prise de paracétamol en automédication.

De par son action antalgique, certains patients utilisent ce traitement en première intention lorsqu'une crise de migraine apparaît. Cependant, concernant la physiopathologie de la crise de migraine, on comprend mal comment ces patients peuvent être traités par ce médicament qui est dépourvu d'action anti-inflammatoire. Le paracétamol n'a montré que très peu de preuve de son efficacité dans la prise en charge de la crise de migraine. Malgré cela, on relate régulièrement des patients soulagés par la prise de paracétamol.

On pourrait citer comme exemples de molécule sur le marché : le DAFALGAN®, le DOLIPRANE® ; l'EFFERALGAN®, etc.

Des doses maximales sont à respecter pour les adultes :

1 gramme par prise orale
Renouveler la prise si nécessaire en respectant un intervalle de 6 heures
Ne pas dépasser 4 grammes par 24 heures

Le paracétamol étant utilisé dans la prise en charge de la crise migraineuse par certains patients, on pourrait se demander si d'autres antalgiques pourraient être employés. On pense notamment aux associations du paracétamol avec la codéine ou encore avec le tramadol qui sont des antalgiques opioïdes faibles de palier 2 de la classification de l'OMS. Ces associations sont pourtant déconseillées dans la prise en charge de la crise migraineuse pour éviter les effets d'abus. De plus, il n'y a pas d'étude qui démontre une augmentation de l'efficacité de la prise en charge de la crise migraineuse avec ces antalgiques opiacés.

ii. Les anti-inflammatoires

La crise de migraine s'accompagne d'une inflammation importante. Les anti-inflammatoires ont donc une place de choix dans la prise en charge en première intention de la crise de migraine légère ou modérée.

❖ L'acide acétylsalicylique

(45)

L'acide acétylsalicylique, aussi connu sous le nom d'aspirine, est une molécule de la famille des Salicylés. Elle possède des propriétés antalgiques, antipyrétiques, antiagrégants plaquettaires. A forte dose on lui associe également des propriétés anti-inflammatoires. Elle agit par inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX 1 et COX 2) ce qui permet d'éviter la synthèse de prostaglandines.

Les effets indésirables et les contre-indications de l'aspirine découlent de son mécanisme d'action non spécifique.

La figure n°20 nous permet de visualiser la voie de biosynthèse des prostaglandines et donc de mieux comprendre le mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique.

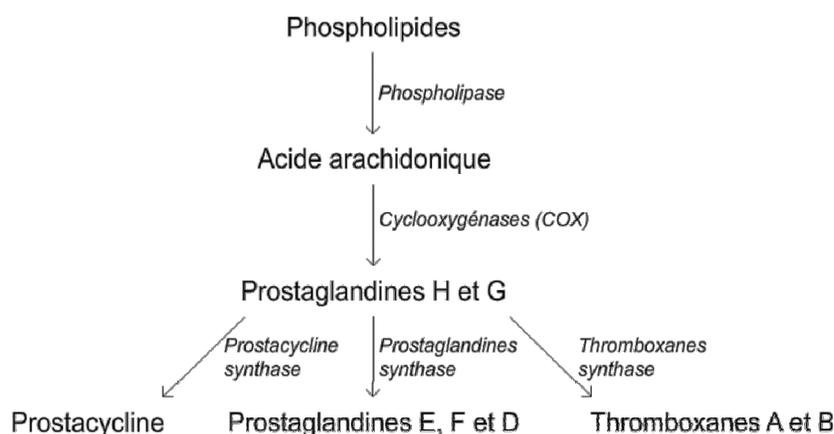


Figure n° 20 : Voie de biosynthèse des prostaglandines, des thromboxanes et de la prostacycline (46)

L'inhibition de la COX 2 entraîne une diminution de la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires ce qui est l'effet pharmacologique attendu.

L'inhibition de la COX 1 entraîne une diminution des prostaglandines protectrices de la muqueuse gastrique et rénale et de prostaglandines responsables de l'agrégation plaquettaire. Cet effet est plutôt à l'origine de l'apparition des effets indésirables de l'aspirine tels que :

- gastralgies,
- ulcérations gastriques et / ou duodénales,
- hémorragies digestives pouvant entraîner une anémie ferriprive
- ...

Son utilisation est donc contre-indiquée en cas de maladies ulcéreuses gastroduodénales, de maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquises, ainsi qu'en cas de risque hémorragique.

De plus, contrairement au paracétamol, l'usage d'aspirine est à proscrire pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse (lors du 1^{er} et 2^{ème} trimestre, un avis médical est nécessaire et son utilisation reste possible mais uniquement en prise ponctuelle ou en prise chronique de 150mg par 24 heures). Son utilisation expose le fœtus à des troubles pouvant être mortels (hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance rénale).

Certaines contre-indications sont relatives à la prise d'autres médicaments en association. Il est par exemple contre-indiqué de prendre de l'aspirine lorsque l'on a déjà un traitement par anti-vitamine K ou par le méthotrexate à forte dose. Les toxicités de ces médicaments sont décuplées lorsqu'ils sont associés à l'aspirine (suivant des mécanismes de toxicités différents). La prise concomitante de ces médicaments entraîne des effets indésirables potentiellement graves.

Etant de la famille des Salicylés, l'aspirine est contre-indiquée en cas d'allergie aux Salicylés.

Des doses maximales sont à respecter pour les adultes :

1 gramme par prise orale

Renouveler la prise si nécessaire en respectant un intervalle de 6 heures entre les prises

Ne pas dépasser 4 gramme par 24 heures

Exemples de molécules sur le marché : ASPIRINE UPSA®, ASPEGIC®, MIGPRIV®

MIGPRIV® est une association d'aspirine et d'un antiémétique : le métoclopramide. Cette spécialité permet de traiter la crise de migraine et les symptômes l'accompagnant comme ici les nausées.

❖ *Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

Les AINS inhibent la synthèse de prostaglandines, dans un schéma assez comparable à l'aspirine. A faible dose on retrouve un effet antalgique ainsi qu'un effet antipyrétique. A plus forte dose (souvent 1200mg/jour) on aura un effet véritablement anti-inflammatoire.

De par la similitude de mécanisme d'action, en découle les mêmes effets indésirables que l'aspirine avec principalement des troubles digestifs et un risque hémorragique.

Les contre-indications des ces anti-inflammatoires sont principalement le risque allergique, l'ulcère gastroduodéal évolutif, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance cardiaque sévère.

Concernant la grossesse, l'utilisation de ces principes actifs est contre-indiquée au 1^{er} trimestre de grossesse et dès le 6^{ème} mois. De même, lors de l'allaitement leur utilisation est à éviter.

Des doses maximales sont à respecter pour les adultes :

200 à 400 mg par prise orale au moment des repas
Renouveler la prise si nécessaire en respectant un intervalle de 6 heures
Ne pas dépasser 1200 mg par 24 heures

On retrouve sur le marché principalement des spécialités composées :

- d'ibuprofène comme l'ADVIL®, le NUROFEN®, l'IBUPRADOLL
- de kétoprofène comme le PROFEMIGR®

❖ *Conseils associés à la prise d'anti-inflammatoire*

On conseille lors de la délivrance de ces traitements de les prendre dès l'apparition de la crise migraineuse, avec une collation ou pendant le repas pour diminuer les désagréments digestifs. Il est nécessaire de bien respecter la posologie maximale par jour en gardant un intervalle de 6 heures minimum entre chaque prise. On recommande ce type de traitement en première intention pour la prise en charge des migraines peu sévères.

b) Traitements de crise spécifiques

En cas d'échec des traitements non spécifiques, c'est-à-dire que le traitement non spécifique n'a pas permis de faire passer la crise, on passera sur des traitements dits « spécifiques ». Ces traitements vont agir de manière à cibler les étapes physiopathologiques de la crise migraineuse. Dans ces traitements, on retrouve la famille des triptans majoritairement utilisés ou encore les dérivés ergotés.

i. Les triptans

Les triptans ont un véritable rôle dans la prise en charge de la crise migraineuse. Ils sont délivrés sur prescription médicale, lorsque les crises de migraine ne sont pas soulagées par la prise d'anti-inflammatoires ou d'aspirine utilisés de manière correcte.

Leur mécanisme d'action repose sur l'activation des récepteurs 5-HT_{1B} de la sérotonine. On parle d'agonistes sérotoninergiques spécifiques de ces récepteurs. On induit une constriction des vaisseaux sanguins intracrâniens, vaisseaux qui sont dilatés lors de la douleur liée à la crise migraineuse.

Les triptans vont aussi inhiber la libération de neuropeptides inflammatoires et algogènes à l'origine des douleurs et améliorent les symptômes qui accompagnent les crises (nausées, phonophobie, photophobie).

On retrouve comme principe actif :

- Le sumatriptan, première molécule commercialisée dans les années 1990 (IMIGRANE®) (47)
- Le zolmitriptan (ZOMIG®, ZOMIGORO®)
- L'eletriptan (RELPAX®),
- Le naratriptan (NARAMIG®),
- L'almotriptan (ALMOGRAN®),
- Le frovatriptan (ISIMIG®, TOGREAT®),
- Le rizatriptan (MAXALT®, MAXALTLYO®)

Les triptans ont démontrés leur efficacité dans la crise migraineuse. Cependant, du fait de la variabilité interindividuelle et intra-individuelle, certaines molécules peuvent être efficaces chez certains patients et pas sur d'autres. Ou encore, chez un même patient, une crise pourra être soulagée par la prise du triptan alors qu'une autre crise ne le sera pas. La forme galénique peut également jouer sur l'efficacité interindividuelle.

On recommande au patient d'essayer la molécule prescrite par le médecin sur au moins 2 crises pour étudier son efficacité chez ce patient précisément. Si les crises ne sont pas complètement soulagées par le triptan, il sera nécessaire d'essayer une autre molécule de la même famille.

De plus, il existe 2 cas de figures concernant l'efficacité des triptans :

- Si le triptan est efficace et permet de soulager la migraine : la prise en charge médicamenteuse s'arrête là. Une autre crise peut survenir dans la même journée et la prise de triptan pourra être répétée en respectant un intervalle de minimum deux heures entre les prises.
- Si le triptan ne permet pas de soulager la crise : il est inutile de reconduire la prise.

Les triptans ne sont pas à prendre au moment des prodromes de la crise de migraine mais bien dès l'apparition de la crise migraineuse.

Ces traitements peuvent provoquer des effets indésirables dont le syndrome des triptans qui se caractérise par une oppression thoracique, des sensations de fourmillements, de vertiges, des bouffées de chaleur...

Leur utilisation est contre-indiquée en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde ou de pathologie cardiaque ischémique, en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'accident ischémique transitoire (AIT) ou de maladie de Raynaud, en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, ou encore d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Les doses maximales par prise et par jour sont spécifiques à chaque principe actif et il est important de les respecter. Il est déconseillé d'utiliser plus de trois fois par semaine les triptans. Un abus médicamenteux peut être à l'origine de céphalées quotidiennes nécessitant un sevrage.

En cas de grossesse, on utilisera de préférence le sumatriptan et en cas d'inefficacité on se tournera vers l'élétriptan, le rizatriptan ou le zolmitriptan.

Si le traitement doit être changé et que l'on doit passer à une autre famille de médicaments comme la famille des dérivés ergotés il est indispensable de laisser un intervalle de minimum 24 heures entre les prises des deux différentes familles de médicaments.

ii. Les dérivés ergotés

Les dérivés ergotés sont des traitements utilisés plus rarement du fait de leur toxicité. Ils sont des dérivés de l'ergot de seigle qui est un champignon parasite du seigle possédant des alcaloïdes responsables d'une vasoconstriction importante. L'ergotisme est le nom donné à cette intoxication par ce champignon.

Ces molécules vont agir au niveau des récepteurs 5-HT_{1D} et des récepteurs alpha-adrénergiques. Leur administration induit une vasoconstriction s'opposant à la vasodilatation douloureuse lors de la crise de migraine. Ils sont utilisés en dernière intention et les doses maximales par prise et par semaine doivent être scrupuleusement respectées.

Les différentes molécules retrouvées sont l'ergotamine ou le dihydroergotamine par exemple. On peut les retrouver dans les spécialités telles que GYNERGENE-CAFEINE® et DIERGO-SPRAY®.
(48)

L'ergotisme est un des effets indésirables probables lors de la prise de ces médicaments induisant des accidents ischémiques des extrémités associés à des paresthésies, des douleurs, des fourmillements. Cet effet indésirable impose l'arrêt immédiat de l'utilisation de ce traitement et peut nécessiter l'hospitalisation pour permettre de traiter les symptômes par des traitements vasodilatateurs.

Concernant les contre-indications, cette famille de médicament ne peut pas être utilisée lors de la grossesse ou en cas d'allaitement. On contre-indique aussi l'utilisation en cas d'affection artérielle oblitérante, de syndrome de Raynaud, d'insuffisance coronarienne, d'hypertension artérielle, ou encore d'insuffisances hépatiques ou rénales sévères.

c) Médicaments adjuvants de la crise

Comme nous l'avons vu précédemment, en cas de crises de migraine, d'autres symptômes peuvent accompagner la céphalée douloureuse. Des médicaments peuvent être utilisés en tant que traitement adjuvant de la crise de migraine. On retrouve principalement des antiémétiques, de la caféine ou des anxiolytiques.

Des associations sont proposées telles que :

- le MIGPRIV® qui est l'association de l'aspirine avec du métoprolole,
- Le GYNERGENE-CAFEINE® qui est l'association de tartrate d'ergotamine avec de la caféine. Celle-ci augmente et accélère l'absorption digestive du tartrate d'ergotamine.

En annexe n°5, on retrouve un schéma récapitulatif des différents mécanismes d'actions des traitements utilisés comme traitement de la crise de migraine.

2. Stratégie thérapeutique de la prise en charge de la crise de migraine

Au final, concernant les traitements de crises de la migraine, la stratégie thérapeutique classique est la suivante :

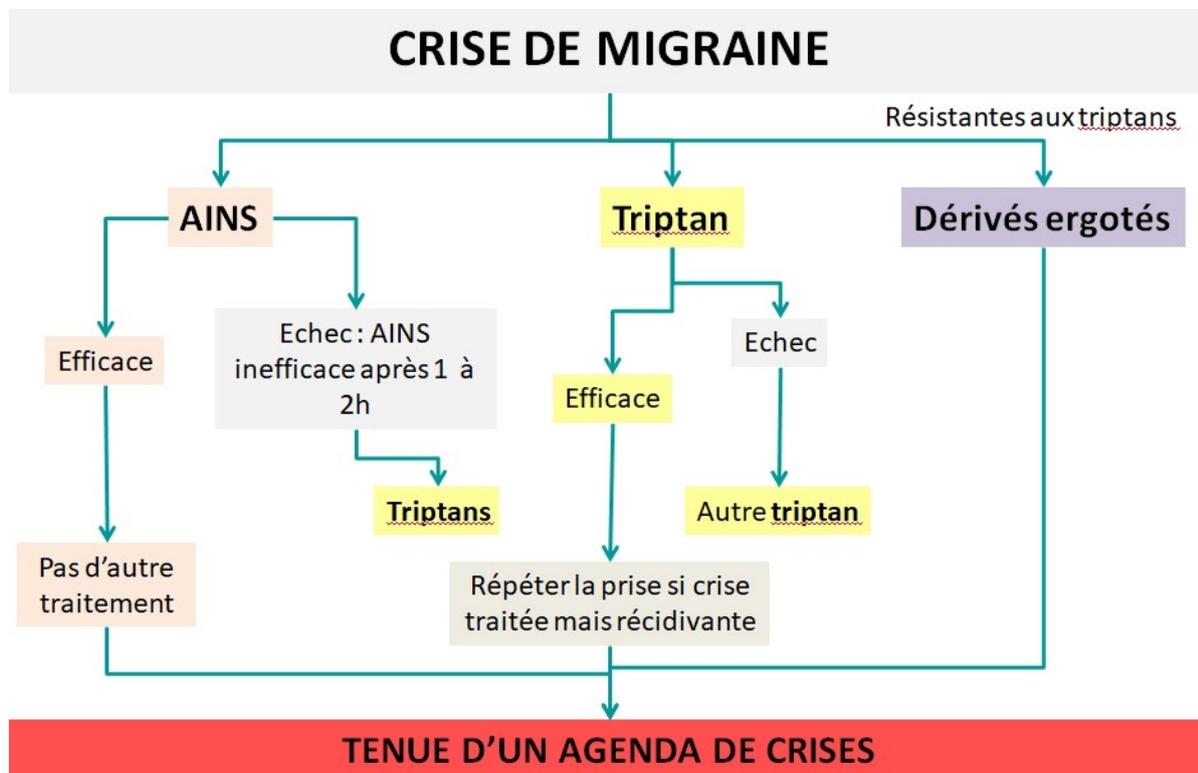


Figure n° 21 : Schéma de prise en charge de la crise de migraine

D'après les nouvelles lignes directrices de la Société allemande des migraines et des maux de tête et de la Société allemande de Neurologie (40) :

- En cas de crise de migraine nécessitant un traitement d'urgence, on utilise le Sumatriptan à 6mg en sous-cutanée ou encore l'Acétylsalicylate de Lysine à 1000 mg en intra-veineuse (IV) associé, si nécessaire, à un traitement adjuvant (comme le Métoprolol à 10 mg en IV). Il a été démontré que la Sumatriptan sous-cutanée est le traitement le plus efficace des crises de migraine aiguës.
- Les triptans les plus efficaces par voie orale sont l'Eletriptan et le Rizatriptan.
- L'association en bithérapie de triptans et de Naproxène serait plus efficace qu'une monothérapie.
- Les traitements par alcaloïdes de l'ergot seraient moins efficaces que les triptans pour des effets indésirables plus importants d'où leur utilisation en dernière intention.

3. Evaluation de l'efficacité des traitements de crises

Questions	Réponses	
Êtes-vous soulagé(e) de manière significative deux heures après la prise ?	OUI	« Non » à au moins une question
Ce médicament est-il bien toléré ?	OUI	
Utilisez-vous une seule prise médicamenteuse ?	OUI	
La prise de ce médicament vous permet-elle une reprise normale et rapide de vos activités sociales, familiales, professionnelles ?	OUI	
Décisions	Ne pas modifier le traitement	AINS + triptans : le patient commence par l'AINS et si la douleur n'a pas été soulagée 2 heures après la prise : il passe au triptan. Si l'AINS est mal toléré ou contre-indiqué, le triptan est prescrit d'emblée

4. Conseils généraux concernant la prise des médicaments de la crise de migraine

Les traitements de la crise de migraine sont à prendre au moment uniquement de la crise. Si leur prise est trop fréquente, ils peuvent entraîner l'apparition de céphalées chroniques quotidiennes (CCQ). Les patients peuvent, dès l'apparition de céphalées, vouloir éviter une crise de migraine sévère et donc prendre immédiatement un traitement de crise de la migraine. Mais il est important de savoir reconnaître le type de céphalée avant d'utiliser un traitement spécifique à la prise en charge de la migraine. On rappelle aussi que l'utilisation des traitements médicamenteux de la crise de migraine ne se fait qu'en présence de symptômes et leur administration n'est pas appropriée en prévention des crises.

Le choix du médecin sur tel ou tel traitement de crise se fera en fonction de la description des symptômes. Le patient doit bien comprendre qu'au vu de la grande variabilité interindividuelle de réponse aux traitements, il est probable qu'il soit nécessaire de tester plusieurs traitements avant de trouver le traitement qui lui correspond. Il ne faut pas que le patient se décourage en cas d'échec. Le médecin va aussi tenir compte des effets indésirables probables, des contre-indications, des traitements que le patient a déjà pu prendre et de ceux qu'il continue de prendre.

5. Traitement de fond

(9)

Les traitements de fond sont des traitements prescrits et délivrés aux patients dans le but de diminuer la fréquence et l'intensité des crises de migraine. Ils sont donc à prendre au long cours même lorsque les crises de migraine ne sont pas présentes.

Avant de prescrire ce type de traitement, le médecin évalue la fréquence et la sévérité des crises de migraine grâce à un agenda de crise rempli par le patient. Les traitements de fond peuvent être proposés lorsque ces critères sont remplis :

- lorsque le patient doit prendre plus de deux ou trois fois ses traitements de crises par mois pendant plusieurs mois consécutifs ;
- pour éviter une chronicisation des céphalées du patient par abus médicamenteux ;
- lorsque le patient répond mal à ses traitements ;
- lorsque les crises de migraine entraînent un impact sur la qualité de vie du patient qualifié d'incapacité pouvant aller jusque 10 à 15 jours par mois.

C'est au médecin d'évaluer tout ceci et ensuite il établit un rapport bénéfices / risques pour chaque patient.

Le bon traitement de fond pour un patient est difficile à trouver et l'efficacité de ces traitements reste partielle. On considère qu'un traitement de fond de la migraine est efficace lorsqu'il permet de diminuer de 50% le nombre et l'intensité des crises.

On commencera par une monothérapie pour limiter au maximum les effets indésirables accompagnant le traitement. Les dosages vont être augmentés au fur et à mesure avec des

consultations médicales mensuelles pour réévaluer le traitement. Au bout de trois mois, on effectue un bilan. Si le traitement est efficace le patient peut le continuer, sinon d'autres molécules peuvent être utilisées.

Dans le cas d'un traitement efficace, une réévaluation de l'intérêt du traitement sera faite au bout d'un an. En cas d'amélioration, on peut tenter l'arrêt du traitement en respectant une décroissance progressive des dosages du médicament.

a) Bêta-bloquant

(50)

En première intention, c'est la famille des bêta-bloquants qui est utilisée. Deux molécules ont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement de fond de la crise de migraine : on retrouve le Métoprolol (51) et le Propranolol (52). Ce sont des bêta-bloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Les bêta-bloquants ont de multiples indications puisqu'ils possèdent une action antagoniste des récepteurs bêta adrénergiques :

- les récepteurs bêta 1 sont localisés au niveau du cœur et de l'appareil juxta-glomérulaire
- les récepteurs bêta 2 sont localisés au niveau des vaisseaux, du système respiratoire, oculaire, des muscles et du pancréas
- les récepteurs bêta 3 sont localisés au niveau des adipocytes.

La localisation de ces récepteurs explique l'impact que peuvent avoir les bêta-bloquants et donc explique leurs indications thérapeutiques mais également leur effets indésirables et leurs contre-indications.

On retrouve leur utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle, dans le traitement de coronaropathie comme l'angor stable ou le syndrome coronarien aiguë, ainsi que dans le glaucome à angle ouvert et dans la prise en charge en traitement de fond de la migraine.

Leurs effets et leurs conséquences cliniques sont répertoriés dans le tableau suivant :

	LOCALISATION	EFFETS	CONSEQUENCES CLINIQUES
β1	Cœur	Chronotrope négatif Inotrope négatif Dromotrope négatif Bathmotrope négatif	∩ débit cardiaque et ∩ résistances périphérique totales → diminution de la tension artérielle ∩ excitabilité et ∩ conduction cardiaque → effet anti-arythmique de classe II
	Appareil juxta-glomérulaire	Diminue la libération de rénine	∩ angiotensine II et ∩ aldostérone → hypotension par baisse de la volémie
β2	Vaisseaux	Diminue la composante vasodilatatrice	Vasoconstriction → risque de syndrome de Raynaud = EI*
	Système respiratoire	Bronchoconstriction	Aggrave les pathologies pulmonaires obstructives → EI
	Oculaire	Diminue la production d'humeur aqueuse	Diminution de la pression intra-oculaire → traitement du glaucome à angle ouvert
	Muscles	Diminue la glycogénolyse	Effet hypoglycémiant → favorise l'hypoglycémie chez les diabétiques et masque les signes adrénergiques d'alerte d'une hypoglycémie (anxiété, sueurs, palpitations, tremblements) → EI
Pancréas	Diminue la libération de glucagon		
β3	Adipocytes	Diminue la lipolyse	Hypertriglycémie et diminution du HDL-cholestérol → favorise l'athérosclérose → EI

*EI = effet indésirable

Le Métoprolol est un bêta-bloquant cardiosélectif c'est-à-dire qu'il agit sélectivement sur les récepteurs bêta 1 on parle donc de médicament bêta 1 bloquant. Cette spécificité permet de limiter les effets indésirables dus à l'activité des bêta-bloquants sur les autres récepteurs bêta. Il est dit « sans activité sympathomimétique intrinsèque » c'est-à-dire qu'en se fixant sur les récepteurs bêta pour les bloquer, il ne va pas avoir d'action sympathomimétique. Il est uniquement sympatholytique.

Pour rappel, le système nerveux végétatif se divise en deux grands groupes de nerfs.

Dans un premier temps nous avons le système nerveux sympathique qui prépare l'organisme à l'activité physique ou intellectuelle. C'est lui qui est mis en jeu en cas de stress en provoquant une tachycardie, une hypertension artérielle, une dilatation des bronches, une mydriase, une

augmentation la sécrétion de la sueur, ainsi qu'une diminution de l'activité digestive. Il est associé à l'activité de deux neurotransmetteurs : la noradrénaline et l'adrénaline.

Dans un second temps nous avons le système nerveux parasympathique qui provoque les effets contraires du système sympathique et donc entraîne un ralentissement général des fonctions de l'organisme à l'exception de l'activité digestive qui est augmentée. Son activité est liée à l'acétylcholine.

Les bêta-bloquants étant sympatholytique, c'est-à-dire qu'ils vont à l'encontre de l'activité sympathique, vont s'opposer aux effets provoqués par la libération de l'adrénaline par les surrénales. On intervient donc au tout début de la phase de la crise migraine, lors d'un stress, on l'on observe une libération d'adrénaline par les surrénales entraînant ensuite la libération de sérotonine (5-HT) par les plaquettes.

Le Propranolol possède aussi une AMM pour le traitement de fond de la migraine mais celui-ci est non cardiosélectif et sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Même si cette classe thérapeutique peut être utilisée en première intention dans le traitement de fond de la migraine, le médecin doit évaluer la balance bénéfices / risques pour chaque patient du fait de certains effets indésirables et les posologies seront toujours progressives pour limiter ces effets indésirables.

Le propranolol et le métoprolol sont des bêta-bloquants très lipophiles qui passent donc la barrière hémato-encéphalique ce qui peut provoquer des effets indésirables importants tels que des troubles du sommeil, des insomnies, des cauchemars, ou encore des troubles dépressifs.

La chute du débit cardiaque et de la pression artérielle peuvent entraîner une sensation de fatigue et d'asthénie.

Le métoprolol est sélectif des récepteurs bêta 1 donc les effets indésirables par action sur les récepteurs bêta 2 sont moins ressentis mais peuvent être tout de même présents. Il faut donc respecter certaines contre-indications cardiaques, vasculaires et respiratoires comme par exemple le syndrome de Raynaud, l'asthme, ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Le métoprolol sous forme LP (à libération prolongée) à 200 mg possède l'AMM dans la prise en charge du traitement de fond de la migraine. Le patient peut se voir prescrire un demi-comprimé ou un comprimé de 200 mg LP par jour. Il est nécessaire de dire au patient de prendre le comprimé avec un grand verre d'eau pendant ou juste après le repas étant donné que la prise alimentaire augmente la biodisponibilité du métoprolol.

Le propranolol peut se prendre en plusieurs prises par jour et la posologie peut osciller entre 40 et 240 mg/jour.

On signale aussi au patient que ces principes actifs figurent sur la liste des substances dopantes et donc pour un sportif, ils peuvent induire une réaction positive aux tests lors de contrôle antidopage.

Concernant la femme enceinte, celle-ci peut si besoin être traitée par ces médicaments mais l'action bêta-bloquante peut persister plusieurs jours après la naissance du nouveau-né. Il est donc recommandé d'établir une surveillance de la fréquence cardiaque et de la glycémie de celui-ci pendant les trois à cinq premiers jours de vie. On limite donc leur utilisation si possible chez la femme enceinte.

Les bêta-bloquants passent dans le lait maternel, il est donc déconseillé d'utiliser ce traitement en cas d'allaitement.

b) Les antiépileptiques

Les antiépileptiques agissent sur les douleurs de désafférentation ou douleurs neuropathiques dont fait partie la migraine. Ils sont donc indiqués dans le traitement de fond de la migraine.

Le plus connu est le topiramate puisqu'il possède une AMM dans cette indication à la posologie de 25 mg / jour qui peut être augmentée progressivement à 100mg / jour à répartir en deux prises sur la journée.

D'autres molécules antiépileptiques sont utilisées hors AMM comme le valproate de sodium ou le divalproate de sodium et la gabapentine. Leurs effets indésirables ne sont pas anodins et des

surveillances cliniques, biologiques ainsi que la réalisation d'accord de soin peuvent être nécessaires dans certains cas.

c) Amitryptiline

L'amitryptiline est un antidépresseur tricyclique agissant lui aussi sur les douleurs de désafférentation. Ce principe actif étant sédatif, il est recommandé de débiter les posologies progressivement et de prendre la prise du médicament le soir.

De nombreux effets indésirables sont à noter en raison de ses effets anti-cholinergiques : tachycardie, sueur, constipation, sécheresse de la bouche, troubles de la miction et rétention urinaire.

d) Les antisérotoninergiques

Les antisérotoninergiques ont une place dans la prise en charge en traitement de fond de la migraine puisque leur action va à l'encontre du processus de libération de la sérotonine (permettant la vasoconstriction initiale) et donc limite la vasodilatation douloureuse finale.

Les antisérotoninergiques utilisés dans la maladie migraineuse en tant que traitement de fond sont : l'oxétorone (NOCERTONE®), le pizotifène (SANMIGRAN®) et le flunarizine (SIBELIUM®).

i. L'oxétorone

L'oxétorone est une molécule possédant des effets anti-histaminique H1, antisérotoninergique et antidopaminergique.

Le Nocertone® est dosé à 60mg et la posologie peut être de 60 à 180 mg / jour soit un à deux comprimés. Dans certaines situations rebelles la posologie peut être augmentée à trois comprimés par jour sans dépasser ces trois comprimés puisqu'un surdosage pourrait entraîner des conséquences graves pour le patient du fait de son action anti dopaminergique (syndrome parkinsonien grave, coma).

Les effets antihistaminiques sont à l'origine des effets indésirables de type sédation et prise de poids. On recommande donc de répartir les prises d'oxétorone le soir et au coucher.

Comme pour tout médicament sédatif, on déconseille la prise d'alcool pendant le traitement qui pourrait majorer cet effet sédatif.

Par mesure de précaution on déconseille la prise de ce traitement en cas de grossesse ou d'allaitement.

ii. Le pizotifène

Le pizotifène fait partie de la famille des tricycliques et possède :

- des effets anti-histaminiques H1 à l'origine des effets indésirables comme la somnolence, la prise de poids et l'asthénie.
- des effets antisérotoninergiques recherchés
- des propriétés anti-cholinergiques faibles à l'origine principalement d'un risque de sécheresse buccale

Ce médicament nécessite une période d'adaptation du fait de la somnolence et de l'asthénie provoquée en début de traitement. On augmente progressivement les posologies durant la première semaine de traitement jusqu'à atteindre une posologie moyenne. Généralement la prise de trois comprimés par jour est efficace mais peut être augmentée jusqu'à six comprimés.

On suivra ce schéma posologique en début de traitement :

- les trois premiers jours : une prise d'un comprimé le soir
- les trois jours suivants : deux prises par jour d'un comprimé (matin et soir)
- à partir du septième jour de traitement : un à deux comprimés par prise (matin et soir).

De même, concernant l'arrêt du traitement, un syndrome de sevrage peut se faire ressentir si l'arrêt est trop brutal. On recommande donc une décroissance progressive des doses de pizotifène par jour.

On déconseille la prise d'alcool pendant le traitement qui pourrait majorer l'effet sédatif.

Par mesure de précaution on déconseille la prise de ce traitement en cas de grossesse ou d'allaitement.

iii. Le flunarizine

Le flunarizine possède une action antisérotoninergique et anti-histaminiques H1 et son efficacité dans le traitement de fond de la migraine repose sur l'action antagoniste calcique qu'il provoque. Il bloque l'entrée du calcium au niveau des fibres lisses vasculaires cérébrales et entraîne donc une vasodilatation qui s'oppose à la vasoconstriction initiale liée à la libération de sérotonine. La posologie est de 5mg (soit ½ comprimé de SIBELIUM®) le soir pouvant être augmentée à 10mg si besoin. Le traitement est débuté pour une durée de 4 à 8 semaines. Sans amélioration au bout de 8 semaines on considère que le patient ne répond pas au traitement. Dans tous les cas, le traitement ne peut pas dépasser une durée de 6 mois. Les effets indésirables de ce traitement sont non négligeables (prise de poids, sédation, fatigue d'intensité progressive, syndrome dépressif, syndrome extrapyramidaux) et l'arrêt du traitement peut être nécessaire en fonction de la tolérance du patient.

On déconseille la prise d'alcool pendant le traitement qui pourrait majorer l'effet sédatif.

Par mesure de précaution on déconseille la prise de ce traitement en cas de grossesse ou d'allaitement.

e) Autres traitements prophylactiques

(53)

Un traitement prophylactique peut être envisagé chez les femmes sujettes aux crises de migraine menstruelles lorsqu'elles sont fréquentes et sévères. Ce traitement peut être débuté deux ou trois jours avant l'apparition supposée de la crise menstruelle.

Deux types de traitements sont utilisés :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- L'administration d'œstradiol par voie topique.

6. Stratégie thérapeutique des traitements de fond de la migraine

Les traitements sont classés selon des recommandations de grades par l'HAS.

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

Les molécules suivantes disposant d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont efficaces :

- dihydroergotamine (grade B)
- flunarizine (grade A)
- indoramine (grade B)
- méthysergide (grade A)
- métoprolol (grade A)
- oxétorone (grade A)
- pizotifène (grade A)
- propranolol (grade A)

L'amitriptyline disposant d'une AMM dans l'indication « algies rebelles » est efficace (grade A).

Les molécules suivantes disposant d'une AMM dans une autre indication que celle du traitement de fond de la migraine sont efficaces :

- aténolol (grade A)
- divalproate et valproate de sodium (grade A)
- gabapentine (grade A)
- nadolol (grade A)
- naproxène sodique (grade A)
- timolol (grade A)

D'après la HAS, compte tenu du rapport bénéfices / risques, on utilise en première intention dans le traitement de fond de la migraine : les bêta-bloquants (propranolol, métoprolol), l'oxétorone et l'amitriptyline. En deuxième intention on recommande : le pizotifène, le flunarizine, le valproate de sodium et la gabapentine. (54)

En complément, les nouvelles lignes directrices de la Société allemande des migraines et des maux de tête et de la Société allemande de neurologie rappellent l'efficacité certaine des traitements préventifs par :

- Bêta-bloquants : métoprolol et propranolol. Il apparaît aussi que le bisoprolol, le lisinopril et le candesartan montrent une efficacité mais leur implication est moins étudiée.
- Antagoniste calcique : flunarizine
- Anticonvulsivants : Topiramate, acide valproïque (ce dernier est sous surveillance particulière chez la femme en âge de procréer, on l'évitera donc dans cette situation)
- Antidépresseur : amitriptyline

On note également que le topiramate et la toxine botulique A ont leur place dans le traitement des migraines chroniques avec ou sans sur-utilisation de médicaments. La sur-utilisation de médicaments se définit ici comme une prise de plus de 10 jours par mois et sur au moins 3 mois de triptans, d'alkaloïdes de l'ergot ainsi que d'opioïdes.

Le schéma suivant résume la prise en charge préventive de la migraine :

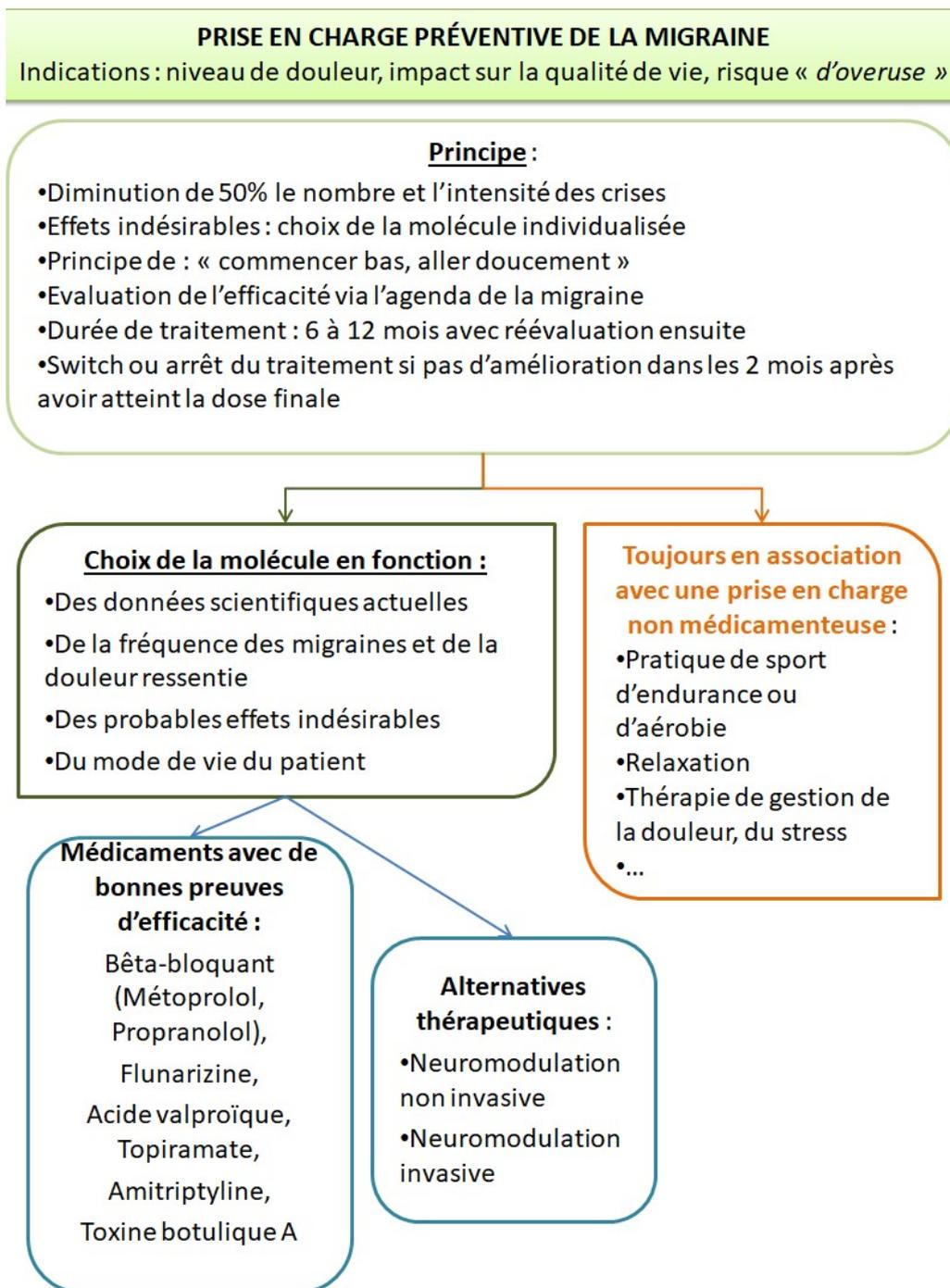


Figure n°22 : Schéma de prise en charge préventive de la migraine

Comme nous l'avons vu précédemment dans le chapitre sur la prise en charge non médicamenteuse, en plus de la prévention thérapeutique via les traitements de fond, une thérapie comportementale et l'éducation du patient semblent primordiales pour compléter la prise en charge. On note en plus ici l'intérêt de la pratique d'un sport d'endurance régulier qui s'intègre dans les programmes de thérapie des patients souffrant de maux de tête.

Actuellement, peu d'études confirment statistiquement l'efficacité de cette technique. On ne sait d'ailleurs pas si c'est la pratique du sport qui joue un rôle ou si c'est les effets du sport (relaxation, amélioration des performances physiques, perte de poids...) qui auraient un impact bénéfique sur le patient migraineux.

7. Alternatives thérapeutiques et innovations

Les traitements que nous connaissons comme traitements de la crise de migraine et traitements de fond correspondent au schéma de recommandations présent depuis plusieurs années. Nous accumulons encore beaucoup de données sur ces traitements ce qui permet parfois d'ajuster les premières et secondes lignes de traitement. Cependant, depuis quelques années, des recherches se sont intéressées à d'autres cibles pharmacologiques et d'autres techniques pour pouvoir améliorer la prise en charge des patients que ce soit en terme d'efficacité, d'amélioration de la qualité de vie ou encore de ressentis d'effets indésirables.

C'est notamment le cas de la famille des Ditans, des Gépants, ainsi que de nouveaux anticorps monoclonaux. La neuromodulation peut être aussi une réponse pour certains patients réfractaires à d'autres thérapeutiques.

Les triptans, même s'ils sont aujourd'hui la norme en terme de traitements de la crise de migraine, montrent une efficacité relative chez certains patients avec un soulagement incomplet de la crise et peuvent être contre-indiqués notamment en cas de pathologies cardiovasculaires (antécédents d'infarctus du myocarde ou de pathologies ischémiques, vasospasme coronarien, antécédents d'accident vasculaire cérébrale ou d'accident ischémique transitoire, hypertension artérielle modérée ou sévère, hypertension artérielle légère non contrôlée).

Les Ditans et les Gepants sont des alternatives intéressantes des traitements conventionnels actuels.

a) Les Ditans :

(55) (56) (57) (58)

Les Ditans sont des agonistes du récepteur à la sérotonine 5-HT_{1F} ayant peu d'affinités pour les récepteurs 5-HT_{1B}. Le fait de ne pas agir spécifiquement sur les récepteur 5-HT_{1B} permet d'éviter la vasoconstriction à l'origine de la limite d'utilisation des Triptans.

Les récepteurs 5-HT_{1F} sont présents dans le système trigéminal et agissent sur la libération de médiateurs de la douleur. Le fait d'avoir une action agoniste du récepteur 5-HT_{1F} permet une inhibition de l'activation des cellules du noyau trigéminal, une diminution de la libération de médiateurs de la douleur et donc une réduction de la douleur. De plus, il y aurait aussi un impact sur d'autres symptômes ressentis lors de crise de migraine comme les nausées, l'hypersensibilité à la lumière ou au bruit.

Deux Ditans ont été évalués dans des essais cliniques : le lasmiditan et le LY334370. Seul le lasmiditan est entrée en étude de phase III. Les essais du LY334370 se sont interrompus en phase II suite à la mise en évidence d'une toxicité hépatique.

Trois études de phase III ont été réalisées pour le Lasmiditan :

<p>Phase III COL MIG – 301 SAMURAI</p>	<p>Etude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo</p>	<p>2231 patients ont reçu 100 ou 200 mg de lasmiditan par voie orale</p>	<p>100 mg (28,2% $P < 0,001$) et 200 mg de lasmiditan (32,2% $P < 0,001$) étaient supérieurs par rapport au placebo (15,3%) pour l'absence de céphalées à 2 heures.</p> <p>Un soulagement de la plupart des symptômes gênants après 2 heures a été observé par rapport au placebo avec 100 mg de lasmiditan (40,9%, $P < 0,001$) et 200 mg de lasmiditan (40,7%, $P < 0,001$).</p> <p>Il y avait des résultats significatifs pour l'amélioration des maux de tête à 2 heures pour 100 mg (59%) et 200 mg (59%) vs placebo (42,2%, $P < .005$), nausées et léthargie</p>
<p>Phase III COL MIG - 302 SPARTAN</p>	<p>Étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo</p>	<p>3005 patients ont reçu 50, 100 ou 200 mg par voie orale</p>	<p>Les principaux critères d'évaluation de l'absence de douleur et de l'absence de la plupart des symptômes gênants à deux heures ont été atteints avec des doses de 50, 100 et 200 mg.</p> <p>Les résultats secondaires, y compris l'amélioration de la douleur des maux de tête, de l'utilisation de médicaments de secours dans les 2 heures, de la photophobie et de la phonophobie ont également été atteints pour toutes les doses. Les effets indésirables les plus courants étaient les étourdissements, la paresthésie, la somnolence, la fatigue, les nausées et la léthargie</p>
<p>Phase III COL MIG - 303 GLADIATEUR</p>	<p>Étude prospective, randomisée, en double aveugle, ouverte, incluant des patients ayant terminé COL MIG 301 ou COL MIG 302</p>	<p>100 ou 200 mg par voie orale</p>	<p>Recrutement fermé. Date d'achèvement de l'essai estimée en septembre 2019</p>

Les résultats des études de phase III du Lasmiditan permettent de confirmer l'efficacité de ce traitement comme traitement de la crise de migraine.

La prise de 100 ou de 200mg de Lasmiditan permet d'augmenter le nombre de patients sans douleur dans les deux heures suivant la prise par rapport à un placebo, et l'amélioration de symptômes comme la photophobie et la phonophobie. Ce traitement montre donc une efficacité, a priori sans effet cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, mais la fréquence d'effets indésirables (doses dépendants) est supérieure à celle du placebo. Cela concerne principalement des événements légers comme des étourdissements, vertiges, des paresthésies, des nausées, et une somnolence.

b) Les Gepants

(60) (61) (62) (63)

Nous avons vu que le CGRP (*Calcitonin Gene Related Peptide*) joue un rôle central dans le développement de la douleur de la crise de migraine. Une nouvelle famille de traitement, les Gepants, a donc été étudiée en vue d'agir au niveau de ce peptide et de son récepteur pour permettre d'interrompre la douleur tout en diminuant les taux de CGRP.

Les Gepants sont des antagonistes des récepteurs du peptide apparenté au gène de la calcitonine et leur utilisation est prévue initialement pour la prise en charge des crises de migraine.

Différents Gepants existent, et ils peuvent être divisés en sous-catégories :

- Les Gepants de première génération : olégé pant, telcagepant, MK-3207, BI44370TA
- Les Gepants de deuxième génération : rimegé pant, ubrogepant, atogé pant
- Les Gepants de troisième génération : BHV – 3500

Le principal avantage de ces molécules est d'avoir une efficacité similaire aux triptans en réduisant les effets indésirables. En effet, les Gepants ne provoquent pas de vasoconstriction. Leur utilisation est donc possible chez des patients atteints de pathologies cardiovasculaires ce qui est la principale limite d'utilisation des triptans.

Cependant, concernant les Gépants de première génération, deux études en cours ont permis de mettre en évidence une toxicité hépatique, avec l'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT), pour une exposition continue au traitement. Leur développement a donc été interrompu suite à ces effets indésirables et à la difficulté de développer une formulation orale.

Les effets hépatotoxiques n'étant pas un effet de classe, trois autres gépants (le rimegepant, l'ubrogepant et l'atogepant) sont toujours en développement. Les résultats des essais contrôlés randomisés (ECR) de phase II et de phase III démontrent une bonne efficacité et une bonne tolérance notamment au niveau hépatique. Les effets indésirables observés au cours des études sont des nausées, une somnolence, une sensation de bouche sèche.

Une troisième génération de gépant est en cours d'essai de phase II avec comme représentant le BHV-3500. Il diffère des autres traitements par la voie d'administration puisqu'il serait le premier gépant intranasal disponible.

De plus, il semble que cette classe médicamenteuse n'entraîne pas de céphalées secondaires à une sur-utilisation de médicament. Cette notion nous permet d'envisager son utilisation en prévention de la migraine. Des essais cliniques de l'atogépan et du rimegepant sont en cours.

c) Les anticorps monoclonaux agissant sur le CGRP ou sur son récepteur

L'observance des traitements de fond de la migraine et de l'adhésion des patients à ces traitements sont souvent insuffisants et cela peut être expliqué par un manque d'efficacité des molécules ne permettant pas une disparition complète des crises de migraine et aux effets indésirables qu'ils engendrent. Plusieurs études sont en cours pour permettre de trouver des alternatives efficaces et mieux tolérées (64).

Les anticorps monoclonaux pourraient être une solution à terme. Les cibles privilégiées de ceux-ci sont le peptide CGRP ou le récepteur canonique de ce peptide :

- Les anticorps monoclonaux visant le peptide CGRP sont le galcanezumab, l'eptinezumab, le fremanezumab
- L'anticorps monoclonal visant le récepteur canonique du peptide CGRP est l'erenumab

i. ERENUMAB (AIMOVIG®)

(65) (66)

L'érenumab est un anticorps monoclonal humain qui a pour cible les récepteurs du CGRP. Pour rappel, ce neuropeptide est impliqué dans la dilatation artériolaire cérébrale et la perception de la douleur par activation des récepteurs du ganglion trijumeau en dehors de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Le taux de CGRP augmente significativement pendant les crises de migraine. L'effet inhibiteur de l'érenumab permet donc de bloquer la vasodilatation douloureuse des crises de migraine.

La FDA (Food and Drug Administration) a approuvé en mai 2018 l'utilisation de l'érenumab avec pour indication la prévention des crises migraineuses chez des patients souffrant de crises de migraine plus de 4 jours par mois. Cet avis fait suite aux études de phase III (ARISE et STRIVE) concluantes. Ces études démontrent une efficacité de l'érenumab permettant de réduire plus de 50% des jours de migraine mensuels.

D'autres essais ont été menés après l'approbation de l'érenumab. Et notamment l'essai LIBERTY qui évalue l'efficacité du médicament chez des patients non répondeurs aux traitements préventifs déjà sur le marché (bêta-bloquants, antidépresseurs tricycliques, topiramate, flunarizine, etc).

Pour le moment l'érenumab est commercialisé sous le nom d'Aimovig aux Etats-Unis.

La posologie est d'une injection sous-cutanée par mois dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras, dosée à 70 mg ou 140 mg. Cette injection se fait grâce à un auto-injecteur Aimovig SureClick à usage unique. La conservation du produit se fait au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Il ne doit pas être congelé et après avoir été sorti du réfrigérateur il doit être utilisé dans les 14 jours.

Le schéma posologique de l'érenumab est très intéressant pour l'adhésion et l'observance du patient. D'autres avantages doivent être pris en compte :

- L'érenumab n'a pas montré d'effets indésirables graves. Les effets indésirables potentiels sont d'intensité légère ou modérée avec principalement des réactions au site d'injection, une constipation, des spasmes musculaires, un prurit.
- Aucune interaction médicamenteuse n'est à ce jour connue.

Cependant, il est important d'apporter certaines réserves. Les études menées de l'érenumab ont été comparées à un placebo et aucune étude de comparatif direct n'a été achevée avec d'autres thérapies préventives. De plus, étant sur le marché depuis peu, nous n'avons pas encore de recul suffisant pour connaître précisément les effets indésirables à long terme (par exemple : les effets immunologiques des anticorps monoclonaux, avec la possibilité de développement d'auto-anticorps suite à un traitement de longue durée).

Par mesure de précaution, Aimovig est déconseillée chez la femme enceinte.

Le traitement d'Aimovig est introduit pour une période initiale de minimum 3 mois pour permettre la visualisation de la réponse clinique. Si le patient ne répond pas au traitement dans les 3 mois, le traitement sera alors interrompu.

Les informations sur les autres anticorps monoclonaux sont sensiblement les mêmes que pour l'érenumab.

ii. GALCANEZUMAB (EMGALITY®)

Le galcanezumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Il est proposé à une dose de 120 mg en seringue à usage unique ou en stylo pré-rempli à usage unique.

Le schéma posologique à suivre est la réalisation d'une injection sous-cutanée d'une dose de charge de 240 mg à l'initiation du traitement puis d'une dose de 120 mg en injection sous-cutanée par mois. Après 3 mois de traitement, le médecin prescripteur expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la migraine évalue le bénéfice du traitement. L'arrêt du traitement s'imposera si le patient ne répond pas au galcanezumab.

Le patient peut lui-même se faire les injections s'il a été formé. Les injections se font dans l'abdomen, la cuisse, l'arrière du bras ou encore au niveau du fessier.

Les effets indésirables probables du galcanezumab sont d'intensité légère à modérée et peuvent être des douleurs au site d'injection, des réactions au site d'injection, des vertiges, une constipation, un prurit, ou encore une urticaire.

La conservation des seringues ou des stylos se fait au réfrigérateur entre 2 et 8°C. A température ambiante (<30°C), Emgality® se conserve pour une durée maximale de 7 jours.

Après utilisation, les seringues et les stylos pré-remplis doivent être jetés dans un conteneur destiné à recevoir des objets piquants ou tranchants.

iii. FREMANEZUMAB (AJOVY®)

Le fremanezumab est un anticorps monoclonal humanisé destiné aux patients qui présentent au moins 4 jours de migraine par mois. Deux schémas posologiques sont proposés :

- L'administration en sous-cutanée de 225mg de fremanezumab par mois
- L'administration en sous-cutanée de 675mg de fremanezumab tous les trois mois

L'injection se fait par le patient préalablement formé au geste, en sous-cutanée au niveau de l'abdomen, de la cuisse et de la partie supérieure du bras.

Après trois mois de traitement, le médecin prescripteur expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la migraine évalue le bénéfice du traitement. L'arrêt du traitement s'imposera si le patient ne répond pas au fremanezumab.

Les effets indésirables que l'on peut retrouver avec ce produit sont : des réactions locales au site d'injection (douleur, induration, érythème, prurit). Chez certains patients sous Ajovy®, il a aussi été identifié la production d'anticorps anti-médicaments neutralisants.

La conservation des seringues ou des stylos se fait au réfrigérateur entre 2 et 8°C. A température ambiante (<25°C), Ajovy® se conserve pour une durée maximale de 24 heures.

Après utilisation, les seringues et les stylos pré-remplis doivent être jetés dans un conteneur destiné à recevoir des objets piquants ou tranchants.

iv. Commercialisation des anticorps monoclonaux en traitement préventif de la migraine

Au total, trois anticorps monoclonaux ont été approuvés par la FDA :

- L'erenumab (Aimovig®) en mai 2018
- Le galcanezumab (Emgality®) en septembre 2018
- Le fremanezumab (Ajovy®) en septembre 2018

Par la suite, l'EMA (European Medicines Agency) a émit un avis transmis à la commission européenne (CE) pour décider d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments au sein de l'Union Européenne (UE).

Dans l'état actuel des connaissances, ces molécules bénéficient d'une AMM valide suivant une procédure centralisée et font l'objet d'une surveillance supplémentaire permettant d'identifier rapidement de nouvelles informations relatives à la sécurité de la prise en charge des patients.

Date de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché valable dans toute l'UE :

- L'erenumab (Aimovig®) en juillet 2018
- Le galcanezumab (Emgality®) en novembre 2018
- Le fremanezumab (Ajovy®) en mars 2019

v. EPTINEZUMAB

L'eptinezumab est un anticorps monoclonal destiné à être administré en perfusion trimestrielle sur une durée de 30 minutes. Il partage le mécanisme d'action du galcanezumab et du fremanezumab puisqu'il inhibe le peptide CGRP.

La FDA a accepté la demande de licence de Produit Biologique pour cette molécule en avril 2019 et a fixé la date d'action par le PDUFA (Prescription Drug User Fee Act) à février 2020. Deux

études de phase III (une sur les migraines épisodiques fréquentes et une sur les migraines chroniques) sont actuellement achevées. Une étude de sécurité est actuellement en cours. L'éptinezumab pourrait donc dans les années à venir arriver sur le marché américain et européen.

vi. *Tableau récapitulatif des anticorps monoclonaux dans le traitement préventif de la migraine*

	AIMOVIG®	EMGALITY®	AJOVY®
INDICATION	Prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. L'efficacité du traitement se mesure sur une période de 3 mois de temps après l'instauration.		
FORME PHARMACEUTIQUE	Stylos pré-rempli à usage unique ou seringues pré-remplies à usage unique auto-injectés par le patient préalablement formé		
POSOLOGIE ET DOSAGE	<ul style="list-style-type: none"> Dose recommandée de 70 mg/mois Dose pouvant être augmentée jusqu'à 140 mg/mois 	Dose de charge de 240 mg à l'initiation puis 120 mg/mois	<ul style="list-style-type: none"> Administration mensuelle de 225 mg Ou Administration trimestrielle de 675 mg
SITE D'INJECTION A ALTERNER	<ul style="list-style-type: none"> Ventre, Cuisse, Région externe de la partie supérieure du bras (<i>seulement si ce n'est pas le patient qui s'auto-injecte le produit</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Abdomen, Cuisse, Arrière du bras, Fessier 	<ul style="list-style-type: none"> Abdomen, Cuisse Partie supérieure du bras
EI* D'INTENSITE LEGERE A MODEREE	Réaction au site d'injection, constipation, spasmes musculaires, prurit	Douleur et réaction au site d'injection, vertiges, constipation, prurit, urticaire	Réaction locale au site d'injection (douleur, induration, érythème, prurit)
CI	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients		
PRECAUTION DE CONSERVATION	A conserver entre 2 et 8°C dans le réfrigérateur. Ne pas congeler. Une fois sortie du réfrigérateur : doit être utilisé dans les 14 jours s'il est conservé à température ambiante (<25°C)	A conserver entre 2 et 8°C dans le réfrigérateur. Ne pas congeler. Une fois sortie du réfrigérateur : doit être utilisé dans les 7 jours s'il est conservé à température ambiante (<30°C)	A conserver entre 2 et 8°C dans le réfrigérateur. Ne pas congeler. Une fois sortie du réfrigérateur : doit être utilisé dans les 24 heures s'il est conservé à température ambiante (<25°C)
ELIMINATION	Après utilisation, les seringues et les stylos pré-remplis doivent être jetés dans un conteneur destiné à recevoir des objets piquants ou tranchants.		

*EI = effets indésirables

d) La neuromodulation

D'autres approches thérapeutiques existent pour les patients non répondant aux traitements pharmacologiques. La neuromodulation en fait partie et peut jouer un rôle dans la phase aigüe algique de la migraine mais aussi en prévention comme traitement de fond.

La neuromodulation peut être de deux types : invasive ou non invasive. Les techniques de neuromodulation invasives sont plus anciennes et sont proposées aux patients réfractaires à tout autre type de traitement et donc en dernière ligne.

La stimulation invasive correspond à l'apposition d'électrode au niveau sous-cutanée. Elle peut se faire :

- via la stimulation du nerf occipital (ONS). L'électrode stimule le nerf avec pour but de réduire la sensibilité à la douleur en modulant l'activité du système nerveux central.
- via la stimulation du ganglion sphéno-palatine (SPG). Ce SPG est relié au système trigémino-vasculaire et donc peut être impliqué dans la modulation de la douleur.

Aujourd'hui les recherches sont plus axées vers des techniques de neuromodulation non invasives plus sûres, mieux tolérées et efficaces.

Les techniques de neuromodulation non invasives sont beaucoup plus récentes et permettent des avancées majeures en terme de prise en charge du patient migraineux. Différents dispositifs sont aujourd'hui connus : le GammaCore®, le Cefaly®, le Nerivio Migra®, ainsi que le SpringTMS®.

i. GammaCore®

(67) (68)

Le GammaCore® est un dispositif créé pour permettre ce qu'on appelle la neuromodulation par stimulation non invasive du nerf vague (nVNS).

La neuromodulation par stimulation non invasive du nerf vague (nVNS) a montré son efficacité suite à la réalisation d'études et notamment à la réalisation de l'étude PRESTO qui suit les recommandations de l'IHS et démontre une diminution significative de la douleur lors de crises de migraine.

La société ElectroCore a développé un appareil portable appelé le GammaCore®. Cet appareil permet de stimuler le nerf vague par voie transcutanée, via deux électrodes, engendrant une modulation de la douleur liée à la crise de migraine. Son effet serait comparable à celui des triptans mais permettrait d'éviter les inconvénients de la prise médicamenteuse tels que les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et le risque de sur-utilisation de médicaments.



Figure n° 23 : Appareil GammaCore® pour la stimulation non invasive du nerf vague (67)

Le GammaCore® s'utilise dès le début d'une crise de migraine. Son utilisation est pratique, facile, et s'adapte à tout patient prenant ou non un traitement médicamenteux. L'un des avantages de cette alternative thérapeutique est de ne pas avoir recours aux traitements médicamenteux. Cependant, il peut aussi être utilisé en association avec des traitements des crises ou de fond de la migraine.

Le patient place l'appareil au niveau de la branche cervicale (droite ou gauche). A ce niveau, la stimulation transcutanée permet d'atteindre le nerf vague qui traverse cette zone.

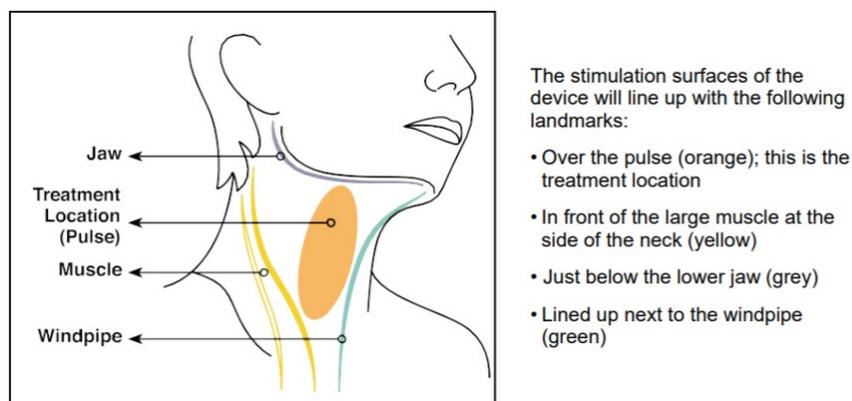


Figure n° 24 : Positionnement correct de l'appareil GammaCore® (69)

L'utilisation du GammaCore® nécessite l'usage de gel sur les électrodes pour conduire le courant. Lorsque le patient déclenche l'appareil, la stimulation du nerf vague commence.

Lors de crise de migraine, le patient enchaîne deux stimulations du nerf vague de deux minutes chacune. L'appareil est réglé pour se stopper automatiquement au bout de deux minutes. Le patient peut ou non changer de côté l'appareil entre les deux stimulations.

L'efficacité de ce traitement est évaluée sur une période de vingt minutes. Si la douleur persiste après ces vingt minutes, le patient réitère l'opération en faisant de nouveau deux stimulations de deux minutes chacune. Si la douleur est toujours présente, le patient peut, deux heures après le premier traitement, de nouveau faire deux stimulations du nerf vague de deux minutes chacune.



Figure n° 25 : Schéma de délivrance des stimulations du nerf vague par l'appareil GammaCore® en cas de crise de migraine (70)

Les effets indésirables sont légers et bien tolérés : on note un inconfort au niveau du site de stimulation, une contraction du cou, une voix rauque, et également des rougeurs sur le site d'application.

ii. Cefaly®

(71) (72) (73)

Cefaly® est un dispositif émanant d'une société belge. Il s'appuie sur le principe de stimulation non invasive du nerf trijumeau. Son utilisation peut se faire aussi bien en prévention des crises de migraine que pendant la phase algique. Le patient doit faire un choix, au début de l'utilisation du dispositif, entre deux programmes. Le premier concerne la prise en charge des crises de migraine et le second est un programme utilisé en prévention des crises.

L'appareil est muni d'une électrode bipolaire à appliquer au niveau du front de manière à ce qu'elle recouvre les origines des nerfs supra-orbitaires représentant les branches de la première division du nerf trijumeau.

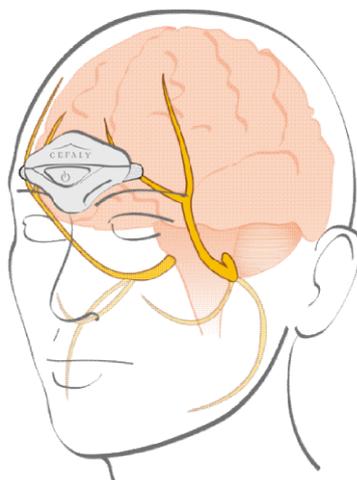


Figure n°26 : Dispositif Cefaly® pour la stimulation non invasive du nerf trijumeau (74)

Une séance dure entre vingt minutes et une heure en fonction de l'utilisation préventive ou curative.

De même que le GammaCore®, cette technologie est bien tolérée, sûre et a démontré son efficacité sur la réduction de la sensation douloureuse lors de crise de migraine et sur la diminution de l'usage de traitement de crise lorsque l'appareil est utilisé en prévention. Les effets indésirables qui ont pu être rapportés sont : paresthésie, sensation inconfortable, maux de tête, irritation de la peau du front, allergie cutanée, sensation de fatigue et sentiment de stress.

iii. Nerivio Migra®

(75) (76) (77)

La neuromodulation électrique à distance correspond à la stimulation des nerfs périphériques du haut du bras permettant d'induire une modulation conditionnée de la douleur durant la phase algique de la crise de migraine. Le principe est le suivant : le système provoque la stimulation de fibres sensorielles nocives (« *noxious stimulus* » sur la figure n°27), au niveau du haut du bras.

Cette stimulation a un seuil supérieur au seuil de dépolarisation mais inférieur au seuil de douleur perçue. On parle de modulation conditionnée de la douleur.

Cette stimulation se propage et atteint le tronc cérébral par la voie de la douleur ascendante (représentée en noir sur la figure n°27) ce qui active :

- la voie descendante inhibitrice de la douleur (représentée en vert sur la figure n°27)
- la libération de sérotonine et de noradrénaline

Au final, cela permet d'inhiber les messages entrants de la douleur dans le complexe cervical du trijumeau (nommé « TCC » sur la figure n°27) qui peuvent survenir lors de crise de migraine.

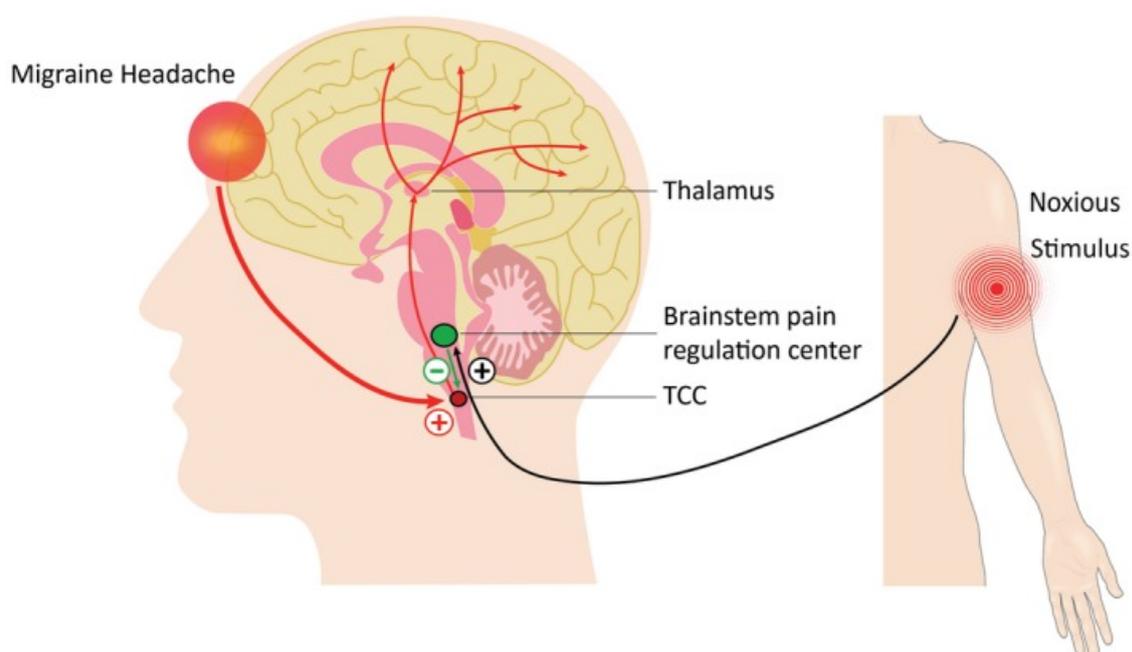


Figure n°27 : Schéma représentant le mécanisme d'action de la neuromodulation électrique à distance (78)

La neuromodulation électrique à distance a prouvé son efficacité sur la réduction des maux de tête lorsqu'elle est réalisée précocement au moment de la crise de migraine.

Ce type de traitement est innovant, permettant d'éviter les prises médicamenteuses pouvant engendrer des effets indésirables non négligeables. Il a l'avantage d'avoir peu d'effets indésirables. Ces effets indésirables probables sont légers et rapidement résolutifs et correspondent à : une sensation de chaleur, un engourdissement du bras ou de la main, des

rougeurs, des démangeaisons, des picotements ainsi que des spasmes musculaires. De plus, cette technologie serait assez facile à utiliser pour un coût relativement faible.

Le nouveau patch approuvé par la FDA, Nerivio Migra® développé par Theranica, utilise le principe de la neuromodulation électrique à distance pour traiter les patients migraineux lors de crise de migraine. Son utilisation est indiquée dans le traitement aigu de la migraine avec ou sans aura chez les patients adultes ne souffrant pas de migraine chronique.

Il est recommandé d'appliquer le patch dès que possible et jusque soixante minutes après le début de la crise de migraine. Il se pose au niveau du haut du bras et est contrôlé grâce à l'application Nerivio.

Il existe des limites d'utilisation de ce dispositif comme par exemple lorsque les patients souffrent d'insuffisance cardiaque congestive, de maladie cardiaque ou cérébrovasculaire grave, ou encore d'épilepsie non contrôlée. De même, ce patch ne doit pas être appliqué si le patient porte un dispositif implantable tel qu'un stimulateur cardiaque, qu'un implant pour prothèse auditive ou encore à proximité de lésions cancéreuses.

N'étant pas évalué chez les femmes enceintes ou chez les patients âgés de moins de dix huit ans, il n'est pas recommandé de l'utiliser chez ces populations.

iv. SpringTMS

(79)

L'appareil SpringTMS est un dispositif à positionner contre l'occiput. Il permet de délivrer une impulsion unique entraînant une stimulation magnétique transcranienne. Son mécanisme d'action repose sur le fait que les crises de migraine sont dues à un état d'hyperexcitabilité cérébrale diminuant le seuil de dépression corticale de propagation permettant la crise de migraine avec ou sans aura. L'impulsion du système SpringTMS inhibe cette dépression de propagation corticale.

En cas de crise de migraine il est recommandé d'appliquer l'appareil le plus tôt possible et de délivrer deux impulsions séquentielles ainsi que de renouveler les impulsions toutes les quinze minutes si nécessaire.



Figure n°28 : SpringTMS (80)

Son utilisation a été étudiée pour les traitements de crise et de fond de la migraine. Seule la prise en charge lors de crises de migraine a été efficace pour certains patients même si dans les études, une partie importante des patients ont abandonné le dispositif suite à des prestations inadéquates ou à des désagréments. En effet, les effets indésirables rapportés sont : étourdissement, picotements, aggravation de la migraine.

v. *Avantages et inconvénients des appareils de neuromodulations non invasives*

Le principal avantage de ces dispositifs de neuromodulation non invasive est le fait que ce soit une alternative thérapeutique envisageable chez des patients réfractaires aux traitements de premières lignes ou chez des patients où l'utilisation des traitements pharmacologiques est contre-indiquée. De plus, ils permettent de réduire la consommation aiguë de médicament de la crise de migraine et de réduire le risque d'apparition de migraine chronique suite à la sur-utilisation de ces traitements.

Cependant, certains inconvénients sont à prendre en compte. Le prix peut s'avérer être un obstacle car le prix d'achat ou de location peut être conséquent. Pour exemple, le Cefaly® peut être loué pour une période d'essai de quarante jours au prix de 49€. Ensuite, l'achat du dispositif revient à 349€ auquel il faut rajouter le prix des électrodes (19€ pour 3 électrodes réutilisables, à changer toutes les 20 utilisations). Ces dispositifs ne sont donc pas accessibles à tout le monde. De plus, ils peuvent tout de même provoquer certains effets indésirables et le patient peut être réfractaire aussi à ce type de traitement.

VI. ROLE DU PHARMACIEN

Le pharmacien d'officine est un acteur majeur de santé du fait de son statut de professionnel du médicament, des missions qui lui sont confiées mais aussi du fait de sa proximité avec les patients.

Il est amené régulièrement à rencontrer des patients migraineux qui viennent se faire délivrer des traitements sur prescription médicale ou bien, comme nous l'avons vu précédemment, pour une demande spontanée de médicament en libre accès.

A. L'accueil du patient

Dans un tout premier temps, lors de l'accueil du patient au comptoir, le pharmacien identifie clairement si la demande du patient, qu'elle soit écrite ou orale, est destinée à la personne en face de lui ou pour une tierce personne.

En fonction de cela, il oriente ses conseils et les supports à donner pour une prise en charge optimale du patient cible. Que le patient soit en face de lui ou que ce soit une tierce personne, il peut donner des informations à l'oral mais une trace écrite reste indispensable.

L'identification du patient lui permet aussi d'étudier l'état physiologique ou pathologique de celui-ci avec des points d'attentions :

- l'âge du patient : la prise en charge et les conseils ne sont pas les mêmes si le patient est un enfant, un adulte, ou une personne âgée
- le cas de femmes enceintes ou allaitantes : toute prise de médicaments entraîne des risques pour le patient mais le fait que le patient soit une patiente enceinte ou allaitante augmente ce risque ce qui doit accroître le niveau de vigilance du pharmacien à l'origine de la délivrance
- les possibles traitements déjà utilisés par le patient.

Ces informations sont importantes pour l'étude notamment des interactions médicaments – médicaments, des interactions médicaments – état de la personne et des contre-indications.

B. Etude de la demande du patient

Le pharmacien se doit d'analyser de manière précise la demande du patient, qu'elle soit sous forme d'ordonnance ou de demande de produits conseils, pour répondre au mieux à cette demande.

Nous allons étudier deux cas différents :

- Le cas d'un patient qui se présente au comptoir pour une demande spontanée de produits conseils
- Le cas d'un patient qui se présente au comptoir avec une ordonnance d'un médecin généraliste ou d'un spécialiste

1. Cas d'une demande spontanée d'un produit conseil

Face à la demande spontanée du patient pour un traitement de la crise de migraine, le pharmacien doit évaluer pourquoi le patient demande ce produit en particulier. On sait que les patients peuvent être influencés par les publicités, avoir des préjugés sur certains produits plutôt que sur d'autres. Il faut avant tout recentrer la discussion sur les symptômes que ressent le patient et la chronologie des faits ainsi que leur fréquence.

Dans la suite de la prise en charge du patient au comptoir, le pharmacien, après avoir identifié le patient, évalue ses symptômes. Il recueille des informations en adaptant un discours qui lui permet d'assimiler un maximum de données via des questions ouvertes mais aussi des questions fermées.

Le pharmacien fait ensuite le tri des informations pertinentes. Les questions ouvertes permettent d'obtenir des informations que le patient n'aurait pas abordé spontanément suite à des questions fermées mais ces dernières restent indispensables pour recentrer le discours du patient ou pour valider ce que le pharmacien a compris. C'est un véritable dialogue entre les deux intervenants qui sont acteurs de la conversation.

Les informations pertinentes à recueillir sont :

- La date d'apparition des symptômes :
 - « Depuis quand avez-vous ces symptômes ? »
 - « Est-ce que c'est une douleur nouvelle ou est-ce que c'est une douleur habituelle ? »
- La durée de persistance des symptômes :
 - « Combien de temps durent ces symptômes ? »
- La fréquence :
 - « Est-ce que c'est une douleur unique ou est-ce que la douleur se répète ? »
 - « Combien de fois par semaine ou par mois avez-vous ces symptômes ? »
- Le type de symptômes :
 - « Quand vous parlez de « maux de tête », qu'est ce que cela signifie pour vous ? »
 - « Est-ce que c'est une douleur pulsatile, « qui lance » ? »
 - « Avez-vous une « barre dans le front » ? »
- L'intensité :
 - « Lorsque vous ressentez cette douleur, quelle est son intensité ? (légère, modérée, sévère) »
 - « Est-ce que l'intensité est toujours la même ou évolue t-elle en fonction de la situation rencontrée ? Si oui comment ? »
- Les facteurs déclenchant :
 - « Parlez-moi du moment d'apparition de la migraine : que faisiez-vous ? »
 - « Quel serait d'après vous les éléments déclencheurs ? »
- Les traitements utilisés :
 - « Qu'elle a été votre réaction suite à l'apparition de ces symptômes ? »
 - « Quels médicaments avez-vous pris pour soulager la douleur ? »

Il est important de rappeler que le pharmacien doit s'adapter au patient qui est devant lui en ce qui concerne notamment le niveau de compréhension des informations données et demandées.

Le pharmacien analyse les réponses du patient et celles-ci vont l'aiguiller ou non vers une possible crise de migraine.

Par la suite, le pharmacien présente au patient les possibilités qui s'offrent à lui avec, avant tout, l'explication de l'évolution des symptômes sans traitements médicamenteux et ensuite la présentation de l'éventail thérapeutique que le patient peut avoir à sa disposition pour traiter ses symptômes.

Si le pharmacien constate qu'un produit peut être bénéfique pour le patient, il doit lui expliquer pourquoi ce produit peut être adapté à sa situation et pourquoi les autres traitements ne le sont potentiellement pas. Il ne faut pas que le pharmacien occulte les médecines alternatives ainsi que les médecines par les plantes qui peuvent chez certains patients empêcher la prise de thérapeutique médicamenteuse, et être tout à fait efficace dans leur situation.

Il est important de rappeler que lorsque les douleurs sont inhabituelles et/ou d'apparition brutale ou encore lorsque le pharmacien le juge nécessaire, il est indispensable d'orienter le patient vers un médecin.

Le pharmacien a donc la possibilité de dépister une crise de migraine et d'engager le dialogue avec le patient pour savoir ce qui est le mieux pour lui :

- prendre un traitement médicamenteux
- se référer à d'autres types de médecines alternatives
- aller consulter son médecin traitant qui l'orientera si besoin vers un médecin spécialisé.

2. Cas d'un patient muni d'une ordonnance

Quand un patient présente une ordonnance au pharmacien, ce dernier engage le dialogue pour connaître les raisons de cette prescription. Il recueille des informations sur le patient pour pouvoir analyser de manière précise l'ordonnance, sa recevabilité, les contre-indications ou les interactions possibles.

C. Prise de décision face à la demande du patient

Outre le dialogue entre le pharmacien et le patient ainsi que le support papier d'une possible ordonnance, le pharmacien peut se référer au dossier pharmaceutique (DP) et à l'historique médicamenteux que le patient possède afin d'évaluer au mieux l'intérêt d'une prise en charge thérapeutique et de valider son choix de délivrer ou non tel ou tel produit.

Le DP est en effet une mine d'information pour les pharmaciens puisqu'il répertorie les médicaments délivrés au patient dans les différentes pharmacies sur une période de 4 mois. Il est accessible via la carte vitale du patient associée à la carte CPS (carte professionnel de santé) du pharmacien. La limite est que le patient peut décider si oui ou non il ouvre un dossier pharmaceutique et si oui ou non il y inscrit les médicaments qu'il se fait dispenser dans les pharmacies. De plus, les médicaments délivrés pour de l'automédication sans ordonnance ne sont pas forcément répertoriés au nom du patient et le patient ne présente pas toujours sa carte vitale.

Le but ici est au final de valider la demande orale ou écrite du patient et d'identifier éventuellement un usage répété, un mésusage ou des interactions avec les autres traitements du patient.

Le DP peut également nous donner une information sur l'observance des traitements, c'est-à-dire l'adéquation entre le comportement du patient et les recommandations du professionnel de santé. Cette information est importante dans le sens où une inobservance de traitement de fond peut entraîner un mésusage en traitement de première intention de la crise. Le pharmacien a son rôle à jouer dans la compréhension de l'inobservance d'un traitement qui est souvent due à une ignorance des réels effets des traitements de fond qui, pour le patient, n'ont pas d'impact immédiat sur les crises de migraine.

D. Acte de dispensation

Le pharmacien a l'obligation, de par l'arrêté opposable paru le 1^{er} décembre 2016 au journal officiel (81), de suivre les bonnes pratiques de dispensation qui définit la dispensation comme étant « *l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments « l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des*

médicaments. Le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par ses conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. » Une dispensation de qualité constitue un enjeu de santé publique important puisqu'elle doit contribuer à une efficacité optimale des traitements et à une diminution des risques de iatrogénie médicamenteuse. »

Cet arrêté nous rappelle que le pharmacien ne fait pas que délivrer une boîte de médicament mais qu'il y a un vrai travail d'analyse que nous avons déjà vu en amont de par l'identification du patient et l'étude poussée de l'ordonnance ou de la demande orale.

Il décide ensuite de la conduite à tenir face à la situation qui se présente à lui.

1. Cas de délivrance d'un produit suite à une demande orale ou une prescription d'un médecin

Le pharmacien, face à la situation rencontrée, choisit la conduite à tenir qui est ici la délivrance d'un produit présent sur le marché (listé ou non suivant la présentation d'une ordonnance).

Cette délivrance s'accompagne des conseils généraux sur le médicament délivré mais aussi des conseils qui permettent au patient de mieux vivre avec sa pathologie et qui peuvent permettre de réduire les accès de crise de migraine.

Parmi les conseils donnés concernant une spécialité on retrouve :

- Le dosage de la molécule à prendre,
- Le moment de prise
- Le nombre de répétition d'administration possible si c'est un traitement de crise
- La durée de traitement
- La limite d'utilisation avant laquelle il est conseillé d'aller consulter un médecin

En plus de ces informations, pour promouvoir l'observance du patient et donc son adhésion au traitement, il est important de rappeler de manière brève le type de médicament qui lui est dispensé et son action.

Après les conseils spécifiques de chaque médicament, le pharmacien peut entamer un dialogue avec le patient afin d'identifier les principaux déclencheurs de crises et de délivrer des conseils concernant la qualité de vie du patient.

2. Cas de la non délivrance d'un produit

Comme il est rappelé dans l'arrêté concernant les bonnes pratiques de dispensation cité plus haut, « *lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien refuse de dispenser un médicament.* »

Nous sommes ici dans le cas d'un patient qui vient avec ou sans ordonnance. Si la spécialité est prescrite par un médecin, le pharmacien doit informer sans délai le prescripteur de son choix de ne pas délivrer le médicament et doit le mentionner sur l'ordonnance.

Le rôle du pharmacien est avant tout de promouvoir la santé des patients. Il est important de connaître ses limites et de ne pas dépasser la frontière de l'exercice illégal de la médecine. Le pharmacien doit alors accompagner le patient et le rediriger soit vers un médecin, soit vers un spécialiste ou, s'il semble le juger nécessaire, vers le service des urgences. Il est vrai que certains symptômes peuvent faire penser à des signes de crise de migraine mais que leur origine peut être tout autre.

Ceci dit, ce n'est pas parce que le pharmacien ne délivre pas de spécialités médicamenteuses qu'il ne peut pas donner des conseils sur la prise en charge du patient et de la pathologie.

E. Accompagner le patient

L'accompagnement du patient migraineux passe par son éducation à la pathologie et par son suivi régulier à la pharmacie, lors de son passage au comptoir, que ce soit pour une demande spécifique à la pathologie migraineuse ou non.

La tenue d'un agenda de crise de migraine est un outil particulièrement intéressant pour le patient comme pour les professionnels de santé qui le suivent. Cet agenda permet au patient de répertorier leurs crises de migraines et plus ou moins certaines informations telles que :

- L'intensité de la douleur et la localisation
- Les facteurs/stimulus qui ont pu influencer l'apparition de la crise de migraine
- Les symptômes associés
- L'affectation de certaines activités de la vie quotidienne ou non
- Les méthodes de soulagement qui ont été nécessaire (hors prise médicamenteuse)
- Le prise ou non de traitement médicamenteux et à quelle moment
- Le nom de la spécialité prise
- L'efficacité de la prise en charge médicamenteuse

Cet agenda peut être tenue de manière manuscrite et il est possible d'en délivrer des exemplaires en même tant que nos conseils au comptoir.

Dans le cadre de la réalisation de cette thèse d'exercice, j'ai décidé de réaliser par moi-même un support papier pouvant être utilisé par tous les patients migraineux. Cet outil associe aussi bien le suivi des crises de migraine via un agenda mais aussi le conseil associé aux traitements délivrés par le pharmacien d'officine.

Le choix d'un support papier plutôt que d'un support dématérialisé s'explique par le fait que ce support est à destination de patients hypersensibles à certain stimulus notamment lumineux. Une feuille de papier étant beaucoup plus neutre qu'un écran d'ordinateur, de tablette ou de smartphone.

Cet agenda de crise se présente sous forme d'un triptyque à trois volets. Le format se veut pratique d'utilisation et pratique à transporter.

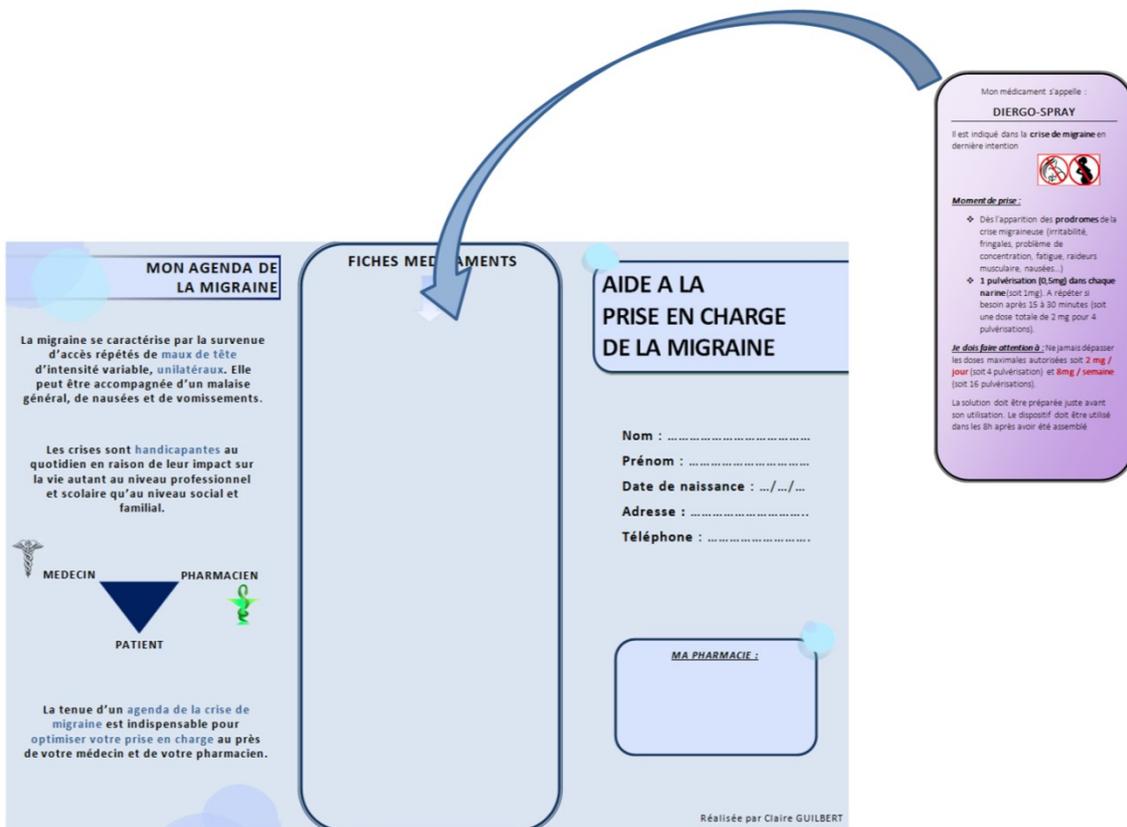
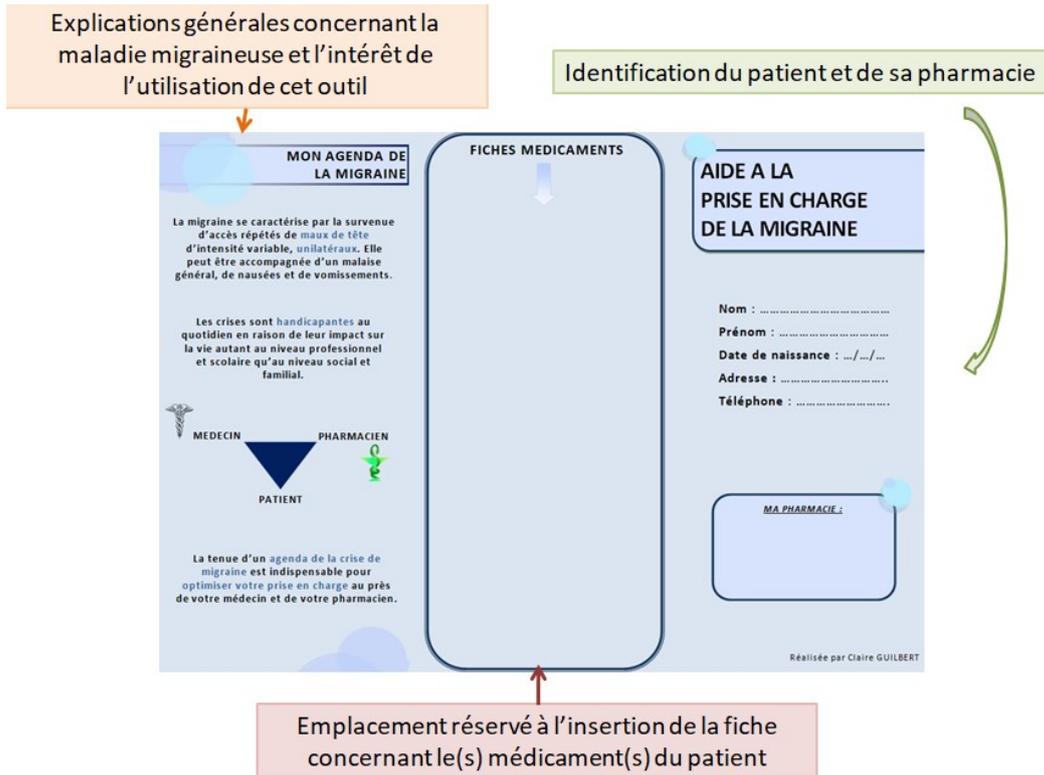
Etant destiné à tout type de patient, une simplification des informations a été nécessaire. Le but est de trouver un outil adapté et non contraignant pour le patient migraineux.

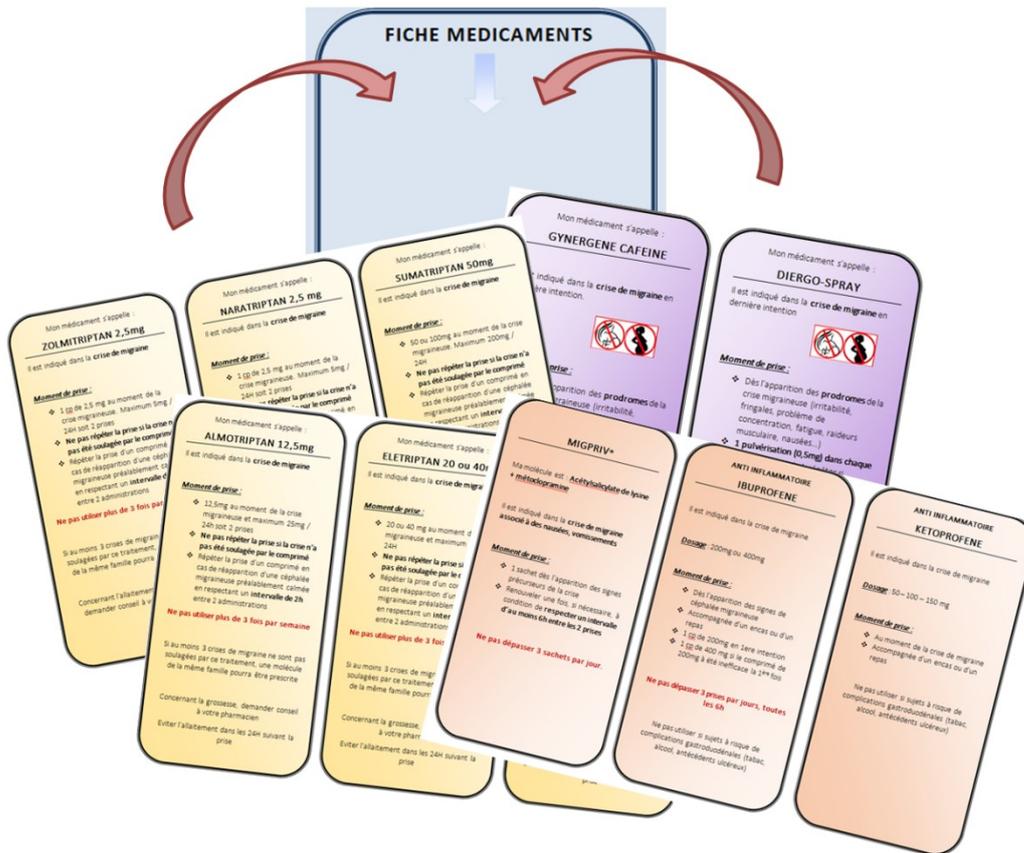
Le premier volet est une page d'introduction du support permettant d'identifier clairement le patient qui va y renseigner : son nom, son prénom, sa date de naissance, son adresse et son téléphone. La pharmacie qui délivre ce support peut s'identifier en y apposant son cachet. En ouvrant le triptyque, le patient peut lire les principales explications concernant sa pathologie et l'intérêt de la tenue d'un agenda de crise.

En dépliant complètement le support, on retrouve un tableau pour répertorier les crises de migraine par date.

Il m'a semblé important d'associer à cet agenda de crise de migraine une partie concernant les traitements du patient. Le dernier volet est donc destiné aux fiches présentant les conseils généraux à connaître concernant le(s) médicament(s) délivré(s) au patient pour sa migraine.

Voici comment fonctionne cet outil qui est à retrouver en annexe n°6 :





Une fiche médicament vierge existe en cas de traitement particulier ou de nouveaux traitements sur le marché.

Au dos des fiches médicaments on peut retrouver une fiche avec différents conseils généraux sur la pathologie migraineuse.

La fiche conseils et les fiches médicaments sont répertoriés en annexe 7 et 8.

Même si le support papier peut avoir des avantages, certains patients restent adeptes des nouvelles technologies et de supports dématérialisés. Le pharmacien peut également conseiller l'utilisation de certaines applications qui permettent de répertorier rapidement les crises de migraine et qui sont assez facile d'utilisation. J'ai pour ma part utilisé et essayé l'application « *Migraine Buddy – Suivi de Migraines et Céphalées* » (82) mais il en existe d'autres comme « *Journal de la migraine* » (83) ou encore « *Migraine Headache Diary headApp* » (84) (cette dernière permet d'avoir des rapports des crises de migraine que l'on peut enregistrer sous format PDF et envoyer ou montrer directement au médecin traitant).

La tenue d'un agenda est bénéfique uniquement si le patient arrive à y répertorier la totalité de ses crises. Si l'agenda est incomplet, il n'est donc pas le reflet des crises du patient et ne pourra pas aider les professionnels de santé à suivre les crises de migraine du patient et évaluer si oui ou non la prise en charge actuelle est réellement la bonne ou s'il faut la réévaluer .

CONCLUSION

La migraine est une pathologie invalidante et handicapante avec des répercussions non négligeables sur la vie du patient en société.

Le pharmacien d'officine, véritable acteur de la santé, est présent au quotidien pour aider au dépistage des patients souffrant de cette pathologie sous diagnostiquée et pour favoriser une prise en charge optimale dans le but d'améliorer leur qualité de vie.

Il impose son savoir en tant que spécialiste du médicament et en accompagnant le patient via des conseils spécifiques aux problématiques qu'il peut rencontrer.

En coordination avec les autres professionnels de santé, le pharmacien recherche une réponse thérapeutique la mieux adaptée au patient que ce soit par des traitements pharmacologiques classiques, par des nouveautés thérapeutiques ou par des méthodes alternatives non médicamenteuses.

Les recommandations de prise en charge sont amenées à évoluer puisqu'aujourd'hui encore les traitements ne permettent pas de soulager convenablement une grande partie des patients migraineux. De nouvelles études et recherches dans la physiopathologie de la migraine permettent de mettre en lumière des perspectives thérapeutiques innovantes.

Le métier du pharmacien évolue jour après jour, de nouvelles missions lui sont proposées avec pour but de dynamiser la profession et de répondre au mieux aux attentes de tous les patients. On le voit aujourd'hui avec son implication dans la mise en place d'entretiens pharmaceutiques, de bilan de médication, de programme d'éducation thérapeutique du patient, de création de dossier pharmaceutique et de dossier médical partagé, de vaccination ainsi que de réalisation de TROD à l'officine. Le pharmacien essaye de répondre au mieux à la demande des patients pour promouvoir l'état de santé de la population.

Suite à l'impact sur la qualité de vie des patients et l'impact économique que la pathologie migraineuse provoque, il peut être intéressant de proposer aux patients des entretiens plus spécifiques qu'au comptoir, dans un espace dédié, confidentiel et dans un climat de confiance. Cela pourrait permettre un suivi plus régulier pour prévenir les abus médicamenteux, expliquer l'importance d'un suivi via un agenda de crise et dialoguer avec le patient pour identifier clairement les situations conduisant à la crise de migraine.

ANNEXES

Annexe n°1 : « Diet and migraine » - American Headache Society

DIET and MIGRAINE

Nutrition 101: No single diet is "best" for every migraine patient, but a well-balanced diet can help!

Food for thought

- A high-sodium diet can make migraine attacks worse¹
- Processed foods tend to be high in sodium
- Cut back on sodium with fresh or mildly processed foods



The Migraine Diet

- Strict diets don't work for everyone
- Consider them only after better alternatives have been unsuccessful^{2,3,4}



Caffeine: Morning pick-up or daily grind?

- Having caffeine more than three times per week can^{5,6}:
 - o Lead to rebound headaches
 - o Cause withdrawal symptoms
 - o Increase the number of attacks
- Medications with caffeine should never be taken more than twice per week⁴

Potential migraine triggers

Fasting	Alcohol
Crustaceans	Aged cheese
Citrus	Chocolate
Coffee	Wine ⁷
Monosodium glutamate (MSG)	

*Contains several potential triggers: tyramine, sulfites, histamine, and therosenolic flavonoids⁸



Supplements that may prevent attacks⁹

Magnesium 400 mg
 Riboflavin (vitamin B2) 400 mg
 Coenzyme Q10 300 mg



7 pm



Snacking is good!



Hunger and headache: don't skip meals¹¹

- Low blood sugar can trigger attacks or make them worse
- Fasting increases the chances of an attack

7 am



Drink water!

- Dehydration is known to cause head pain
- About one third of migraine patients say thirst can trigger attacks¹²

4 pm



Snacking is good!

10 am



Snacking is good!

- Eat small snacks with a low glycemic index to help prevent early morning attacks¹³

1 pm



Weight Management and Migraine

- Obesity (a BMI over 30) can make migraine symptoms worse¹⁴
- Medical weight loss (7-10% of total body weight) can improve migraine symptoms¹⁵
- Eat 5-6 small meals and snacks per day to¹⁶:
 - o Avoid feeling hunger
 - o Manage hunger while losing weight

Follow us on Facebook:
<https://www.facebook.com/pages/American-Headache-Society/67330086618>
<https://www.facebook.com/americanmigraineassociation>
<https://www.facebook.com/AHMA.org>

Follow us on Twitter:
[@ahstheadache](https://twitter.com/ahstheadache) [@amfmigraine](https://twitter.com/amfmigraine) [@amacrg](https://twitter.com/amacrg) [@headachejournal](https://twitter.com/headachejournal)

www.AmericanHeadacheSociety.org - American Headache Society (AHS) • www.AmericanMigraineFoundation.org - American Migraine Foundation (AMF)
<http://amhsa.org/memberships> - American Headache and Migraine Association (AHMA) • www.headachejournal.org - Headache: The Journal of Head and Face Pain

References:
 1. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 2. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 3. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 4. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 5. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 6. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 7. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 8. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 9. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 10. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 11. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 12. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 13. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 14. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 15. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.
 16. American Headache Society. Diet and Migraine. 2016. Available at: <http://www.amhsa.org/diet-and-migraine>.

Annexe n°2 : échelle MIDAS (migraine disability assessment)

Durant les 3 derniers mois, en raison de vos céphalées/migraines :

		Nombre de jours
1	Combien de jours avez-vous manqué le travail (ou l'école) ?	
2	Pendant combien d'autres jours avez-vous eu une productivité de travail réduite de plus de 50% ? (ne pas inclure les journées d'absentéismes au niveau professionnel ou au niveau scolaire visées par la question 1)	
3	Pendant combien de jours n'avez-vous pas pu faire vos activités ménagères habituelles ?	
4	Pendant combien de jours votre productivité en tâches ménagères était réduite de plus de 50% ? (ne pas inclure les journées de non activités domestiques visées par la question 3)	
5	Pendant combien de jours avez-vous manqué à vos activités familiales, sociales ou de loisirs ?	

En fonction du nombre de jours :

GRADE I	0 à 5 jours	Pas de perte de productivité
GRADE II	6 à 10 jours	Faible perte de productivité
GRADE III	11 à 20 jours	Perte de productivité significative
GRADE IV	>20 jours	Importante perte de productivité

Deux questions supplémentaires permettent d'avoir une idée globale du nombre de jours pendant lesquels les migraines affectent le patient et à quel degré :

		Nombre de jours
A	Pendant combien de journées au cours des trois derniers mois avez-vous souffert de céphalées ? (Si un épisode a duré plus d'une journée, comptez chaque journée.)	
B	Sur une échelle de 0 à 10, quel score moyen de gravité attribueriez-vous à ces céphalées ? (0 équivaut à l'absence de douleur et 10 à la douleur la plus intense.)	



Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées – <http://sfemc.fr>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Score Total

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

Les scores sont compris entre 36 et 78

Annexe n°4 : échelle HAD (Hospital Anxiety and depression scale)



Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées – <http://sfemc.fr>

Date :

Echelle HAD

(1-A) Je me sens tendu(e) ou énervé(e) : 3 La plupart du temps 2 Souvent 1 De temps en temps 0 Jamais	(8-D) J'ai l'impression de fonctionner au ralenti : 3 Presque toujours 2 Très souvent 1 Parfois 0 Jamais
(2-D) Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois : 0 Oui, tout autant qu'avant 1 Pas autant 2 Un peu seulement 3 Presque plus	(9-A) J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué : 0 Jamais 1 Parfois 2 Assez souvent 3 Très souvent
(3-A) J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver : 3 Oui, très nettement 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 0 Pas du tout	(10-D) Je ne m'intéresse plus à mon apparence : 3 Plus du tout 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je ne devrais 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 0 J'y prête plus attention que par le passé.
(4-D) Je ris et vois le bon côté des choses : 0 Autant que par le passé 1 Plus autant qu'avant 2 Vraiment moins qu'avant 3 Plus du tout	(11-A) J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place : 3 Oui, c'est tout à fait le cas 2 Un peu 1 Pas tellement 0 Pas du tout
(5-A) Je me fais du souci : 3 Très souvent 2 Assez souvent 1 Occasionnellement 0 Très occasionnellement	(12-D) Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses : 0 Autant qu'avant 1 Un peu moins qu'avant 2 Bien moins qu'avant 3 Presque jamais
(6-D) Je suis de bonne humeur : 3 Jamais 2 Rarement 1 Assez souvent 0 La plupart du temps	(13-A) J'éprouve des sensations soudaines de panique : 3 Vraiment très souvent 2 Assez souvent 1 Pas très souvent 0 Jamais
(7-A) Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) : 0 Oui, quoi qu'il arrive 1 Oui, en général 2 Rarement 3 Jamais	(14-D) Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de télévision : 0 Souvent 1 Parfois 2 Rarement 3 Très rarement

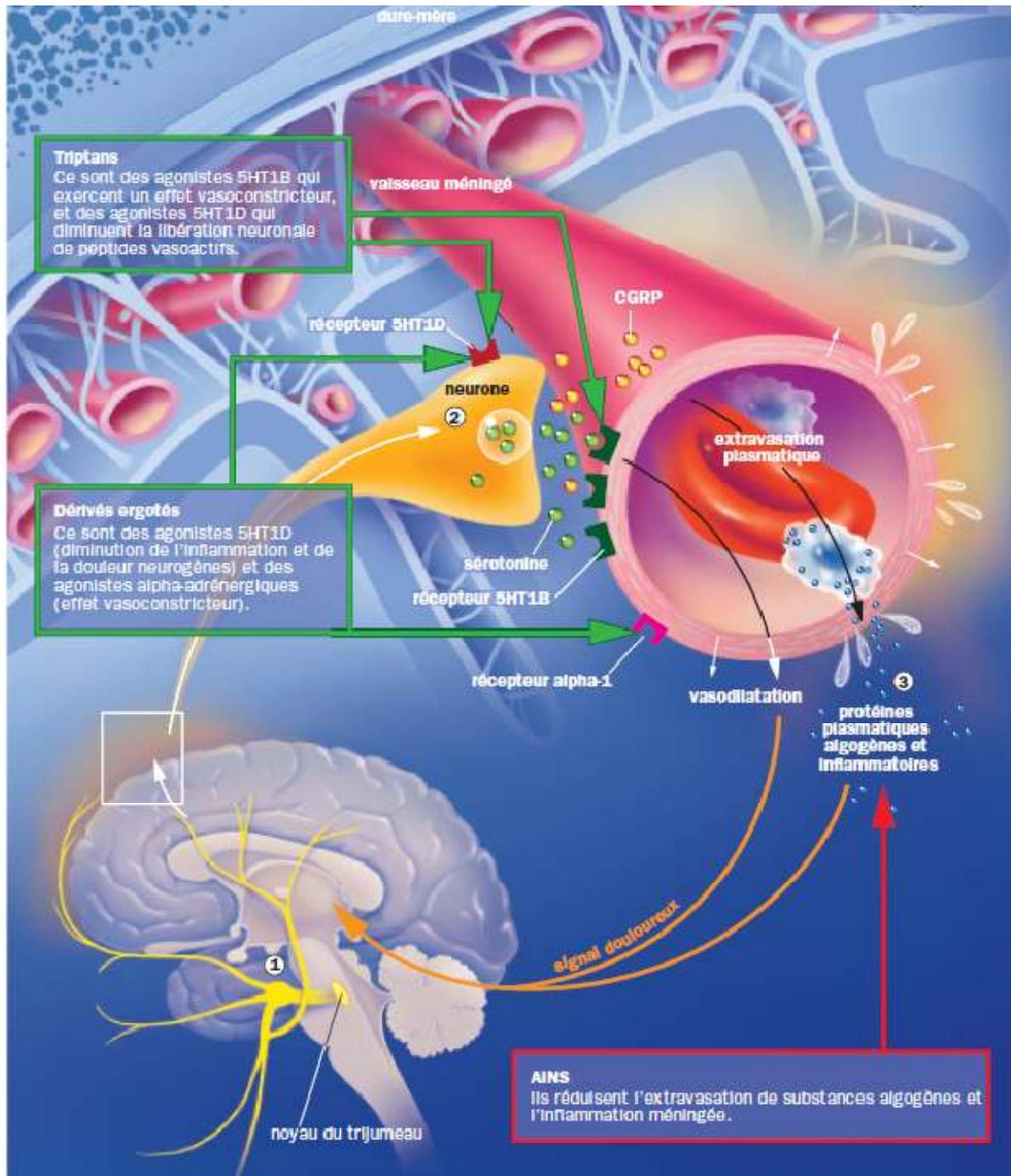
Score A :

Score D :

Score total : (à remplir par le médecin)

Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées – <http://sfemc.fr>

Annexe n° 5 : Mécanisme d'action des traitements de la crise de migraine (85)



MON AGENDA DE LA MIGRAINE

DATE	INTENSITE	SYMP ASSC
.../.../...		
.../.../...		
.../.../...		
.../.../...		
.../.../...		
.../.../...		
.../.../...		
.../.../...		
.../.../...		
.../.../...		
.../.../...		
.../.../...		
.../.../...		
.../.../...		

MON AGENDA DE LA MIGRAINE

La migraine se caractérise par la survenue d'accès répétés de maux de tête d'intensité variable, unilatéraux. Elle peut être accompagnée d'un malaise général, de nausées et de vomissements.

Les crises sont handicapantes au quotidien en raison de leur impact sur la vie autant au niveau professionnel et scolaire qu'au niveau social et familial.

MÉDECIN
PHARMACIEN

PATIENT

La tenue d'un agenda de la crise de migraine est indispensable pour optimiser votre prise en charge au près de votre médecin et de votre pharmacien.

FICHES MEDICAMENTS

Nom :

Prénom :

Date de naissance : .../.../...

Adresse :

Téléphone :

MA PHARMACIE :

AIDE A LA PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE

Réalisée par Claire GUILBERT

Intensité de la douleur : + / ++ / +++
 Symptômes associés : N (nausées), V (vomissements), NV (nausées + vomissements), L (intolérance à la lumière), B (intolérance au bruit), A (autres : décrire)

Conseils

En cas de questions, ou si une de vos crises n'est pas soulagée par ce médicament, vous pouvez vous rapprocher de votre pharmacien ou de votre médecin

Pour éviter la crise de migraine...

- *Identifier les situations qui favorisent le déclenchement d'une crise de migraine et essayez de les éviter (stress, aliments particuliers, lumières intenses...)*
- *Pratiquer une activité physique régulière*
- *Manger équilibré, sans sauter de repas*
- *Respecter votre rythme de sommeil*

Au moment de la crise de migraine...

- *Hydratez-vous régulièrement, en petite quantité (surtout en cas de vomissement)*
- *Reposez-vous dans une pièce calme et sombre*
- *Mettez un linge frais sur le front*
- *Utilisez des méthodes de relaxation : pour essayer de gérer votre stress*

Mon médicament s'appelle :

MIGPRIV®

Les principes actifs sont : **Acétylsalicylate de lysine + métoclopramine**

Il est indiqué dans la **crise de migraine** associé à des **nausées, vomissements**

Moment de prise :

- ❖ 1 sachet dès l'apparition des signes précurseurs de la crise
- ❖ Renouveler une fois, si nécessaire, à condition de **respecter un intervalle d'au moins 6h entre les 2 prises**

Ne pas dépasser 3 sachets par jour.

Mon médicament s'appelle :

IBUPROFENE

C'est un anti-inflammatoire indiqué dans la
crise de migraine

Dosage : 200mg ou 400mg

Moment de prise :

- ❖ Dès l'apparition des signes de céphalée migraineuse
- ❖ Accompagnée d'un encas ou d'un repas
- ❖ 1 cp de 200mg en 1ere intention
- ❖ 1 cp de 400 mg si le comprimé de 200mg à été inefficace la 1^{ère} fois

Ne pas dépasser 3 prises par jours, toutes les 6h

Ne pas utiliser si sujets à risque de complications gastroduodénales (tabac, alcool, antécédents ulcéreux)

Mon médicament s'appelle :

KETOPROFENE

C'est un anti-inflammatoire indiqué dans la
crise de migraine

Dosage : 50 – 100 – 150 mg

Moment de prise :

- ❖ Au moment de la crise de migraine
- ❖ Accompagnée d'un encas ou d'un repas

Non recommandé en cas de risque de complications gastroduodénales (tabac, alcool, antécédents ulcéreux)

Mon médicament s'appelle :

ZOLMITRIPTAN 2,5mg

Il est indiqué dans la **crise de migraine**

Moment de prise :

- ❖ 1 cp de 2,5 mg au moment de la crise migraineuse. Maximum 10mg/24h soit 4 prises
- ❖ **Ne pas répéter la prise si la crise n'a pas été soulagée par le comprimé**
- ❖ Répéter la prise d'un comprimé en cas de réapparition d'une céphalée migraineuse préalablement calmée en respectant un **intervalle de 2h** entre 2 administrations

Ne pas utiliser plus de 3 fois par semaine

Si au moins 3 crises de migraine ne sont pas soulagées par ce traitement, une molécule de la même famille pourra être prescrite

Concernant l'allaitement et la grossesse, demander conseil à votre pharmacien

Mon médicament s'appelle :

NARATRIPTAN 2,5 mg

Il est indiqué dans la **crise de migraine**

Moment de prise :

- ❖ 1 cp de 2,5 mg au moment de la crise migraineuse. Maximum 5mg/24h soit 2 prises
- ❖ **Ne pas répéter la prise si la crise n'a pas été soulagée par le comprimé**
- ❖ Répéter la prise d'un comprimé en cas de réapparition d'une céphalée migraineuse préalablement calmée en respectant un **intervalle de 4h** entre 2 administrations

Ne pas utiliser plus de 3 fois par semaine

Si au moins 3 crises de migraine ne sont pas soulagées par ce traitement, une molécule de la même famille pourra être prescrite

Concernant la grossesse, demander conseil à votre pharmacien

Eviter l'allaitement dans les 24h suivant la prise

Mon médicament s'appelle :

SUMATRIPTAN 50mg

Il est indiqué dans la **crise de migraine**

Moment de prise :

- ❖ 50 ou 100mg au moment de la crise migraineuse. Maximum 200mg/24h
- ❖ **Ne pas répéter la prise si la crise n'a pas été soulagée par le comprimé**
- ❖ Répéter la prise d'un comprimé en cas de réapparition d'une céphalée migraineuse préalablement calmée en respectant un **intervalle de 2h** entre 2 administrations
- ❖ Avaler les comprimés avec un grand verre d'eau sans les croquer

Ne pas utiliser plus de 3 fois par semaine

Si au moins 3 crises de migraine ne sont pas soulagées par ce traitement, une molécule de la même famille pourra être prescrite

Concernant l'allaitement et la grossesse, demander conseil à votre pharmacien

Mon médicament s'appelle :

ALMOTRIPTAN 12,5mg

Il est indiqué dans la **crise de migraine**

Moment de prise :

- ❖ 12,5mg au moment de la crise migraineuse et maximum 25mg/24h soit 2 prises
- ❖ **Ne pas répéter la prise si la crise n'a pas été soulagée par le comprimé**
- ❖ Répéter la prise d'un comprimé en cas de réapparition d'une céphalée migraineuse préalablement calmée en respectant un **intervalle de 2h** entre 2 administrations

Ne pas utiliser plus de 3 fois par semaine

Si au moins 3 crises de migraine ne sont pas soulagées par ce traitement, une molécule de la même famille pourra être prescrite

Concernant la grossesse, demander conseil à votre pharmacien

Eviter l'allaitement dans les 24h suivant la prise

Mon médicament s'appelle :

ELETRIPTAN 20 ou 40mg

Il est indiqué dans la **crise de migraine**

Moment de prise :

- ❖ 20 ou 40 mg au moment de la crise migraineuse et maximum 80mg/24h
- ❖ **Ne pas répéter la prise si la crise n'a pas été soulagée par le comprimé**
- ❖ Répéter la prise d'un comprimé en cas de réapparition d'une céphalée migraineuse préalablement calmée en respectant un **intervalle de 2h** entre 2 administrations

Ne pas utiliser plus de 3 fois par semaine

Si au moins 3 crises de migraine ne sont pas soulagées par ce traitement, une molécule de la même famille pourra être prescrite

Concernant la grossesse, demander conseil à votre pharmacien

Eviter l'allaitement dans les 24h suivant la prise

Mon médicament s'appelle :

FROVATRIPTAN 2,5mg

Il est indiqué dans la **crise de migraine**

Moment de prise :

- ❖ 2,5 ou 5mg au moment de la crise migraineuse et maximum 5mg/24h
- ❖ **Ne pas répéter la prise si la crise n'a pas été soulagée par le comprimé**
- ❖ Répéter la prise d'un comprimé en cas de réapparition d'une céphalée migraineuse préalablement calmée en respectant un **intervalle de 2h** entre 2 administrations

Ne pas utiliser plus de 3 fois par semaine

Si au moins 3 crises de migraine ne sont pas soulagées par ce traitement, une molécule de la même famille pourra être prescrite

Concernant la grossesse, demander conseil à votre pharmacien

Eviter l'allaitement dans les 24h suivant la prise

Mon médicament s'appelle :

RIZATRIPTAN 5 et 10mg

Il est indiqué dans la **crise de migraine**

Moment de prise :

- ❖ 5 ou 10 mg au moment de la crise migraineuse et maximum 20mg/24h
- ❖ **Ne pas répéter la prise si la crise n'a pas été soulagée par le comprimé**
- ❖ Répéter la prise d'un comprimé en cas de réapparition d'une céphalée migraineuse préalablement calmée en respectant un **intervalle de 2h** entre 2 administrations
- ❖ Éviter la prise avec des aliments (risque de retarder l'absorption du rizatriptan)

Ne pas utiliser plus de 3 fois par semaine

Si au moins 3 crises de migraine ne sont pas soulagées par ce traitement, une molécule de la même famille pourra être prescrite

Concernant la grossesse, demander conseil à votre pharmacien

Éviter l'allaitement dans les 24h suivant la prise

Mon médicament s'appelle :

GYNERGENE CAFEINE

Il est indiqué dans la **crise de migraine** en dernière intention.



Moment de prise :

- ❖ Dès l'apparition des **prodromes** de la crise migraineuse (irritabilité, fringales, problème de concentration, fatigue, raideurs musculaires, nausées...)
- ❖ **1 à 2 mg** (1 à 2 cp) à répéter 1 fois après 30 minutes si la douleur n'a pas disparu

Je dois faire attention à : Ne jamais dépasser les doses maximales autorisées soit **6mg/jour** et **10mg/semaine**

Mon médicament s'appelle :

DIERGO-SPRAY

Il est indiqué dans la **crise de migraine** en dernière intention



Moment de prise :

- ❖ Dès l'apparition des **prodromes** de la crise migraineuse (irritabilité, fringales, problème de concentration, fatigue, raideurs musculaires, nausées...)
- ❖ **1 pulvérisation (0,5mg) dans chaque narine** (soit 1mg). A répéter si besoin après 15 à 30 minutes (soit une dose totale de 2 mg pour 4 pulvérisations).

Je dois faire attention à : Ne jamais dépasser les doses maximales autorisées soit **2mg/jour** (soit 4 pulvérisation) et **8mg/semaine** (soit 16 pulvérisations).

La solution doit être préparée juste avant son utilisation. Le dispositif doit être utilisé dans les 8h après avoir été assemblé

Mon médicament s'appelle :

Informations générales :

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. juill 2013;33(9):629-808.
2. Céphalée aiguë et chronique chez l'adulte et l'enfant. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016.
3. Larousse É. Définitions : migraine - Dictionnaire de français Larousse
4. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc. avr 1998;28(2):151-5.
5. Carreño O, Corominas R, Serra SA, Sintas C, Fernández-Castillo N, Vila-Pueyo M, et al. Screening of CACNA1A and ATP1A2 genes in hemiplegic migraine: clinical, genetic, and functional studies. Mol Genet Genomic Med. nov 2013;1(4):206-22.
6. Magis D, Schoenen J. Les migraines : des gènes à l'environnement. Rev Med Liège. :10.
7. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain. août 2010;11(4):289-99.
8. Danziger N, Alamowitch Sonia. Neurologie. 12ème édition. 2018. (MED-LINE).
9. 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.
10. Lanteri-Minet M, Géraud G, Fabre N, Valade D. Epidemiologie et impact des céphalées. Les céphalées. 2009.
11. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in Migraine. Ann Neurosci. avr 2012;19(2):88-94.
12. Géraud G. Physiopathologie de la migraine. Douleur Analgésie. 1 sept 2010;23(3):126-32.
13. L'encéphale. - ppt video online télécharger [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/90421/>
14. Spreux-Varoquaux O. Sérotonine: Aspects biologiques et cliniques. Lavoisier; 2012. 547 p.
15. Folly-Adjon W. Potentiel thérapeutique de la sérotonine et ses substances relatives dans les principales pathologies neurodégénératives. 2019.
16. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. Headache. mai 2019;59(5):659-81.
17. Migraine. Inserm - La science pour la santé.

18. Larousse É. Définitions : photophobie - Dictionnaire de français Larousse
19. Donnet A. La migraine chronique : du concept à la prise en charge thérapeutique. JNLF 2018. 1 avr 2018;9(2):105-10.
20. Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face | Collège des Enseignants de Neurologie
21. Lantéri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H, Bonnin J, Cornet P, Douay X, et al. Démarche diagnostique générale devant une céphalée chronique quotidienne (CCQ) – Prise en charge d’une CCQ chez le migraineux : céphalée par abus médicamenteux et migraine chronique/Recommandations de la SFEMC, ANLLF et SFETD. Rev Neurol (Paris). mars 2014;170(3):162-76.
22. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and Safety of Topiramate for the Treatment of Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Headache J Head Face Pain. 2007;47(2):170-80.
23. Lantéri-Minet M. Migraine : facteur de risque vasculaire. :1.
24. Tietjen GE, Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. Cephalalgia. 3 oct 2014;35(2):95-117.
25. Synthèse des recommandations - Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économique. Octobre 2002 -HAS .
26. Géraud G, Fabre N. Guide pratique des migraines et céphalées. Mimi Editions. 2001. (Médiguides).
27. Bousser M-G, Ducros A, Massiou H. Migraine et Céphalées. 2005. (Traiter de neurologie).
28. Makita K, Inagaki M, Kitamura S, Tatsuoka Y. Changes in migraine before and after menopause in Japanese climacteric women. Cephalalgia. 2 juin 2016;37(11):1088-92.
29. Thomas J, Tomb E, Thomas Elisabeth. La migraine, la comprendre et la guérir définitivement. 2006.
30. LOI n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. 2005-102 févr 11, 2005.
31. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. Eur J Neurol. mai 2012;19(5):703-11.
32. Développement de la prescription de thérapeutiques on médicamenteuses validées. Avril 2011 - HAS.
33. Mieux vivre grâce aux plantes. Editions Le Manuscrit; 203 p.
34. Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. Neurology. 28 déc 2004;63(12):2240.

35. Nash KM, Shah ZA. Current Perspectives on the Beneficial Role of Ginkgo biloba in Neurological and Cerebrovascular Disorders. Integr Med Insights. 1 janv 2015;10:IMI.S25054.
36. Les médicaments à base de plantes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
37. CHAVANNE P. 200 remèdes aux huiles essentielles. edi8; 2013. 171 p.
38. Sens LC des, Charie T de L. Se soigner par les huiles essentielles: Pourquoi et comment ça marche ? Editions du Rocher; 2019. 803 p.
39. Sasannejad P, Saeedi M, Shoeibi A, Gorji A, Abbasi M, Foroughipour M. Lavender Essential Oil in the Treatment of Migraine Headache: A Placebo-Controlled Clinical Trial. Eur Neurol. 2012;67(5):288-91.
40. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägel S, Dresler T, Gaul C, Göbel H, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. Clin Transl Neurosci. 1 janv 2019;3(1):2514183X18823377.
41. Guide Pratique Des Mdicaments Dorosz 2019. Maloine; 2018. 1960 p.
42. Migraine - Prise en charge - VIDAL eVIDAL
43. Substances Paracétamol - VIDAL eVIDAL
44. World Health Organization. Traitement de la douleur cancéreuse. Cancer Pain Relief Guide Opioid Availab - 1987
45. Substances Acide acétylsalicylique - VIDAL eVIDAL
46. L'aspirine - Planet-Vie.
47. Substances Sumatriptan - VIDAL eVIDAL
48. GYNERGENE CAFEINE cp - VIDAL eVIDAL
49. Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz - Guide pratique des médicaments. 2019. 1957 p. (Maloine; vol. 38ème édition).
50. Bianchi V, El Anbassi S. Médicament. deboeck. 2012.
51. Substances Métoprolol - VIDAL eVIDAL
52. Substances Propranolol - VIDAL eVIDAL
53. Pradalier A, Vincent D, Baudesson G. Poster 42 - Traitement de la migraine cataméniale. Rev Médecine Interne. 1 janv 1997;18:515s.
54. Recommandations - Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économique. Octobre 2002 -HAS

55. Puledda F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol*. sept 2017;264(9):2031-9.
56. Moreno-Ajona D, Chan C, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. Targeting CGRP and 5-HT_{1F} Receptors for the Acute Therapy of Migraine: A Literature Review. *Headache J Head Face Pain*. 2019;59(S2):3-19.
57. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine. *Neurology*. 11 déc 2018;91(24):e2222.
58. Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain*. 17 avr 2019;20(1):37.
59. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB. *Neurology*. 11 déc 2018.
60. Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 3 juin 2019;28(6):555-67.
61. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *The Lancet*. 20 déc 2008;372(9656):2115-23.
62. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol*. août 2015;80(2):193-9.
63. Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol*. 1 mars 2010;9(3):285-98.
64. Diener H-C, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol*. 1 oct 2015;14(10):1010-22.
65. Jain S, Yuan H, Spare N, Silberstein SD. Erenumab in the treatment of migraine. *Pain Manag*. 21 sept 2018;8(6):415-26.
66. Garland SG, Smith SM, Gums JG. Erenumab: A First-in-Class Monoclonal Antibody for Migraine Prevention. *Ann Pharmacother*. 27 févr 2019;53(9):933-9.
67. Grazi L, Tassorelli C, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, et al. Practical and clinical utility of non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the acute treatment of migraine: a post hoc analysis of the randomized, sham-controlled, double-blind PRESTO trial. *J Headache Pain*. 19 oct 2018;19(1):98.
68. Beh SC, Friedman DI. Acute vestibular migraine treatment with noninvasive vagus nerve stimulation. *Neurology*. 29 oct 2019;93(18):e1715.
69. Using gammaCore - gammacore. Disponible sur: <https://www.gammacore.com/about/using-gammacore/>
70. Dosage de la migraine - Gammacore. Disponible sur: <https://www.gammacore.com/for-migraine/migraine-dosing/>

71. Puledda F, Goadsby PJ. Current Approaches to Neuromodulation in Primary Headaches: Focus on Vagal Nerve and Sphenopalatine Ganglion Stimulation. *Curr Pain Headache Rep.* juill 2016;20(7):47-47.
72. Penning S, Schoenen J. A survey on migraine attack treatment with the CEFALY(®) device in regular users. *Acta Neurol Belg.* juin 2017;117(2):547-9.
73. Magis D, Sava S, d'Elia TS, Baschi R, Schoenen J. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous Supraorbital NeuroStimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain.* 1 déc 2013;14(1):95.
74. Principe d'action | Cefaly. Disponible sur: <https://www.cefaly.com/fr/principe-action>
75. Rapoport AM, Lin T. Device profile of the Nerivio™ for acute migraine treatment: overview of its efficacy and safety. *Expert Rev Med Devices.* déc 2019;16(12):1017-23.
76. Yarnitsky D, Dodick DW, Grosberg BM, Burstein R, Ironi A, Harris D, et al. Remote Electrical Neuromodulation (REN) Relieves Acute Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Headache J Head Face Pain.* 1 sept 2019;59(8):1240-52.
77. Yarnitsky D, Volokh L, Ironi A, Weller B, Shor M, Shifrin A, et al. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. *Neurology.* 28 mars 2017;88(13):1250.
78. Rapoport AM, Lin T, Tepper SJ. Remote Electrical Neuromodulation (REN) for the Acute Treatment of Migraine. *Headache J Head Face Pain.* 1 janv 2020;60(1):229-34.
79. Miller S, Sinclair AJ, Davies B, Matharu M. Neurostimulation in the treatment of primary headaches. *Pract Neurol.* oct 2016;16(5):362-75.
80. Miller S, Sinclair AJ, Davies B, Matharu M. Neurostimulation in the treatment of primary headaches. *Pract Neurol.* oct 2016;16(5):362-75.
81. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique.
82. Migraine Buddy - Suivi de Migraines et Céphalées – Applications sur Google Play. Disponible sur: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.healint.migraineapp&hl=fr>
83. Journal de la migraine – Applications sur Google Play. Disponible sur: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.samantharoobol.headachelog&hl=fr>
84. Migraine Headache Diary HeadApp – Applications sur Google Play. Disponible sur: <https://play.google.com/store/apps/details?id=it.mthree.headapp.user.android.lite&hl=fr>
85. Le moniteur des pharmacies N°3079 - cahier 2 Formation. 2015.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : GUILBERT CLAIRE INE : 0907028047B

Date, heure et lieu de soutenance :

Le

2	4
jour	mois

 |

2	0	2	0
année			

 àh.....³⁰ Amphithéâtre ou salle : Curie

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 : DINE Prénom : Thierry

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 1/9/20

Signature:



Avis du président du jury

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 1/9/20

Signature:



Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable



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

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : GUILBERT

Prénom : Claire

Titre de la thèse : La prise en charge à l'officine de la migraine : une pathologie bénigne mais handicapante.

Soutenue publiquement le 24 septembre 2020 à 18h30

Mots-clés : Migraines, céphalées, aura migraineuse, physiopathologie, facteurs favorisants, impact économique, qualité de vie, prise en charge, thérapie cognitivo-comportementale, traitements de crise, traitements de fond, officine, acteur de santé, conseils et accompagnement du pharmacien

Résumé : La migraine est une pathologie bénigne mais qui, de par la fréquence et la sévérité des crises, devient handicapante et impacte la qualité de vie du patient. Le patient se tourne régulièrement vers l'automédication pour essayer de traiter ses crises de migraine. Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité et son équipe officinale est en première ligne pour la prise en charge de patients migraineux. Le rôle du pharmacien est de dépister les patients migraineux et de les accompagner tout au long de leur parcours de soin. Cet accompagnement passe par l'éducation à la pathologie et par le suivi régulier du patient en officine. Le pharmacien agit en collaboration avec d'autres professionnels de santé pour permettre une prise en charge globale et optimale du patient.

Membres du jury :

Président : Mr GRESSIER Bernard,
Professeur de Pharmacologie et Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Directeur de thèse : Mr DINE Thierry,
Professeur de Pharmacie Clinique
et Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Assesseur(s) : PENNEL Catherine,
Docteur en Pharmacie,
Pharmacien titulaire de la Pharmacie de la Place du Marché à
La Madeleine