

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

**Soutenue publiquement le vendredi 7 janvier 2022  
Par Melle CREMERS Agathe**

---

**Prise en charge thérapeutique de la migraine  
chez la femme**

---

**Membres du jury :**

**Président et directeur :**

SIMON Nicolas,  
Pharmacien, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier Laboratoire de  
Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique,  
Université de Lille – Institut de Pharmacie, CHU de Lille

**Conseiller de thèse :**

CUVELIER Elodie,  
Pharmacien, Assistante Hospitalo-Universitaire  
Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique,  
Université de Lille – Institut de Pharmacie, CHU de Lille

**Assesseur(s) :**

BEURAIN Sandrine,  
Pharmacien titulaire, Hem





## Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

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



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

#### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

#### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)



### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

***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.**

# MERCI

A mon maître de thèse et président de jury, Monsieur Nicolas SIMON d'avoir accepté de m'encadrer avec autant de patience pour cette thèse, ainsi que vos conseils, votre soutien, votre disponibilité et vos relectures rapides.

A Madame Sandrine BEURAIN d'avoir consenti à participer à ce jury de thèse et d'être présente en ce jour particulièrement important. Merci pour votre confiance, votre soutien, pour tous les conseils que vous avez pu m'apporter durant mon stage de 6<sup>ème</sup> année, aujourd'hui en tant que pharmacien adjoint dans votre officine et demain pour notre collaboration. Je garderai un excellent souvenir de mon passage dans votre officine accueillante et chaleureuse.

Au Docteur Christian LUCAS, celui qui a réussi à trouver un traitement efficace pour une patiente comme moi « hopeless ». Merci de m'avoir permis de faire partie d'une étude sur les anticorps monoclonaux et de m'avoir fourni de nombreux documents pour la rédaction de ma thèse.

A mes parents de m'avoir donné goût à ce métier de pharmacien, de m'accompagner pour ma future installation. Merci de m'avoir emmené voir de nombreux médecins ou autres professionnels pour m'aider à soigner mes crises migraineuses.

A ma famille, mes amis « les coupains » qui me soutiennent pendant mes crises.

A Louise et à ma grand-mère « Moune » d'avoir pris du temps pour la relecture minutieuse.

A mes amis de la faculté qui sont devenus des amis tellement chers à mes yeux. Louise, Chloé, Emeline, Jeremy, Erwan, Claire, Anass, Eloïse merci d'avoir rendu mes années d'études si gaies.

A Guillaume, pour ta patience et ton soutien au quotidien. Je suis reconnaissante d'avoir pu croiser ton chemin et de le continuer avec toi.

# LEXIQUE

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ALD : affection longue durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

AVC : accident vasculaire cérébral

BDI : inventaire de la dépression de Beck

CCQ : céphalée chronique quotidienne

CGRP : peptide relié au gène de la calcitonine

CHU : centre hospitalo-universitaire

CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes

HAS : haute autorité de santé

HTA : hypertension artérielle

IHS : International headache society

IMAO : inhibiteur monoamine oxydase

IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine

JC : jours avec céphalées

JM : jours avec migraines

MA : migraines avec aura

MC : migraines chroniques

ME : migraines épisodiques

MMD : *monthly migraine days*

OMS : organisation mondiale de la santé (= WHO)

PRO : *patient reported outcomes*

PACAP : peptide activant l'adénylate cyclase hypophysaire

PEA : palmitoyl éthanol amide

PROM : *patient reported outcomes measurements*

RCP : résumés des caractéristiques du produit

SFEMC : société française d'études de migraines et céphalées

# SOMMAIRE

<b>I. La physiopathologie de la migraine</b> .....	<b>14</b>
1. Définition.....	14
2. Les différences entre les migraines avec aura et sans aura <sup>2</sup> .....	18
3. Les données épidémiologiques.....	20
1. La fréquence de la pathologie <sup>13</sup> .....	20
2. Une prédominance féminine <sup>13</sup> .....	21
4. Les principales complications de la migraine .....	22
1. Les céphalées chroniques quotidiennes <sup>18</sup> .....	22
2. Les abus médicamenteux <sup>23</sup> .....	23
3. Syndrome sérotoninergique <sup>25, 26, 27</sup> .....	25
4. Accident vasculaire cérébral <sup>28</sup> .....	27
<b>II. L'impact socio-économique</b> .....	<b>29</b>
1. Influence de la migraine sur la vie quotidienne des patients <sup>29, 30, 31, 32, 33, 34</sup> .....	29
2. Impact économique de la migraine <sup>30, 31, 32, 33, 34</sup> .....	32
3. Les différences entre les pays pour les prises en charge médicales face à une migraine .....	34
<b>III. La prise en charge thérapeutique</b> <sup>37</sup> .....	<b>39</b>
1. Les antalgiques classiques.....	39
2. Les médicaments spécifiques pour la migraine .....	39
1. Les traitements de fond de la migraine.....	39
2. Les traitements mis en place lors des crises <sup>40</sup> .....	40
3. Les nouveaux médicaments pour soigner la migraine .....	43
i. Les anticorps monoclonaux <sup>42</sup> .....	43
(a) Erénumab.....	45
(b) Galcanézumab <sup>46</sup> .....	52
(c) Frémanézumab <sup>47,48</sup> .....	54
ii. La toxine botulique A (OnabotulinumtoxinA) <sup>19, 49, 50, 51</sup> .....	56
iii. Les gepants <sup>19, 42</sup> .....	59
iv. Les ditans <sup>19, 42</sup> .....	60
v. La voie du peptide activant l'adénylate-cyclase hypophysaire (PACAP) <sup>19, 62</sup> .....	60
vi. Le palmitoyl éthanol amide(PEA) <sup>63</sup> .....	61
4. Les recommandations pour traiter la migraine .....	62
<b>IV. Le cas particulier de la femme</b> <sup>66</sup> .....	<b>63</b>
1. Faut-il anticiper la grossesse ? .....	63
2. Traiter la migraine pendant une grossesse <sup>66,69,70</sup> .....	64
1. Les traitements de crise .....	64
2. Les traitements de fond.....	66
3. Quels sont les risques après l'accouchement ?.....	69
4. Lors de la ménopause, les migraines disparaissent-elles vraiment ? .....	70
<b>V. Place du pharmacien dans l'accompagnement d'une patiente atteinte de migraine</b> <sup>75, 76</sup> .....	<b>72</b>

# I. La physiopathologie de la migraine

## 1. Définition

D'après la société française d'études des migraines et céphalées (SFEMC), la migraine est une affection qui se traduit par la survenue de crises répétées. Il s'agit essentiellement de céphalées (« maux de tête ») plus ou moins associées à d'autres symptômes. <sup>1</sup>

Ces symptômes peuvent être des nausées, des vomissements, une gêne à la lumière et/ou au bruit. <sup>2</sup>

La localisation unilatérale est souvent unique, mais elle peut s'associer à une céphalée plus diffuse. La localisation hémicrânienne peut changer d'une crise à l'autre ou également durant la même crise. <sup>3</sup>

La douleur peut être pulsatile, comme des battements de cœur ou des coups de marteau dans la tête. Le caractère pulsatile peut être présent durant toute la crise ou de façon temporaire comme lorsque celle-ci est intense ou lors d'un effort physique. <sup>2</sup>

L'intensité de la douleur est notée de 0 à 10 sur une échelle analogique visuelle. Généralement, la crise se situe entre 6 et 10. Elle peut être aggravée par un effort physique même minime comme monter des escaliers, se pencher en avant, bouger la tête... La douleur peut être atténuée par le repos ou par l'immobilisation, ce qui amène généralement le patient à s'isoler de la vie extérieure et à s'aliter dans le noir et le calme. <sup>2</sup>

Les crises peuvent durer jusque 72h. Dans certains cas, le patient restera cloué au lit dans le noir.

Il faut savoir qu'en dehors de ces épisodes répétés, le patient ne présente pas de symptôme. <sup>1</sup>

Il faudra différencier la migraine typique de la céphalée de tension. Les caractères seront différents selon l'*International headache society* (IHS). Comme présentés dans le tableau I.

	Migraine typique	Céphalée de tension
Hémicrânie	+	0
Pulsatilité	+	0
Intensité	Modérée à sévère	Légère à modérée
Aggravée à l'effort	+	0
Nausées/vomissements	+	0
Photophobie	+	0/+*
Phonophobie	+	+ / 0*
Durée crise	de 4 à 72 heures	30 minutes à 7 jours

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

Tableau 1 : Les différences entre la migraine typique et la céphalée de tension <sup>2</sup>

Lorsque la crise sera précédée de signes neurologiques essentiellement visuels associant des signes négatifs et des signes positifs qui sont transitoires, on parlera de migraine avec aura. Ce type de migraine correspond à environ 20% des crises.<sup>1</sup>

Les mécanismes de crises ne sont pas totalement élucidés. Cependant, certaines explications ont été trouvées.

Une excitabilité neuronale anormale est à l'origine de la crise migraineuse, comme c'est le cas pour l'épilepsie par exemple. Une prédisposition génétique associée à des facteurs environnementaux (hormones, stress, aliments...) entraîne cette excitabilité anormale.

Les changements de rythme peuvent avoir une influence sur le déclenchement des crises, que ce soit au niveau des activités professionnelles ou personnelles, des rythmes de sommeil (manque ou excès), des rythmes de repas (ne pas manger à heure fixe, jeûner, sauter un repas...) ou de la qualité des repas (repas plus riche).

Les modifications de l'émotion (agréable ou désagréable) ou des sens (odeurs, luminosité, bruit...) font partie des changements d'environnement qui peuvent déclencher une crise de migraine.

Le sujet prédisposé aux migraines sera donc plus vulnérable aux facteurs déclenchants.<sup>4</sup>

Une vaste étude européenne analysant les facteurs déclenchants responsables du fardeau de la migraine a été récemment publiée. L'analyse a été réalisée sur 3 900 patients migraineux adultes de 17 pays européens. Les données ont été récupérées à l'aide de l'application pour smartphone Migraine Buddy® sur une période de 13 mois. Les patients présentaient en moyenne 8,3 jours de migraines par mois.<sup>5</sup>

Les facteurs déclenchants rapportés étaient :

- trouble du sommeil (69,5%),

- facteurs psychologiques (65,9%),
- alimentation (55,6%),
- menstruations (52,8%),
- facteurs environnementaux (liés à la météo) (48,8%).

Pour plus de 80% des femmes de l'étude (2 059/2 545), les crises étaient déclenchées par leurs règles. Pour 39,4% des patients (n= 1 537), les facteurs déclenchants étaient au moins une fois l'anxiété ou la dépression.

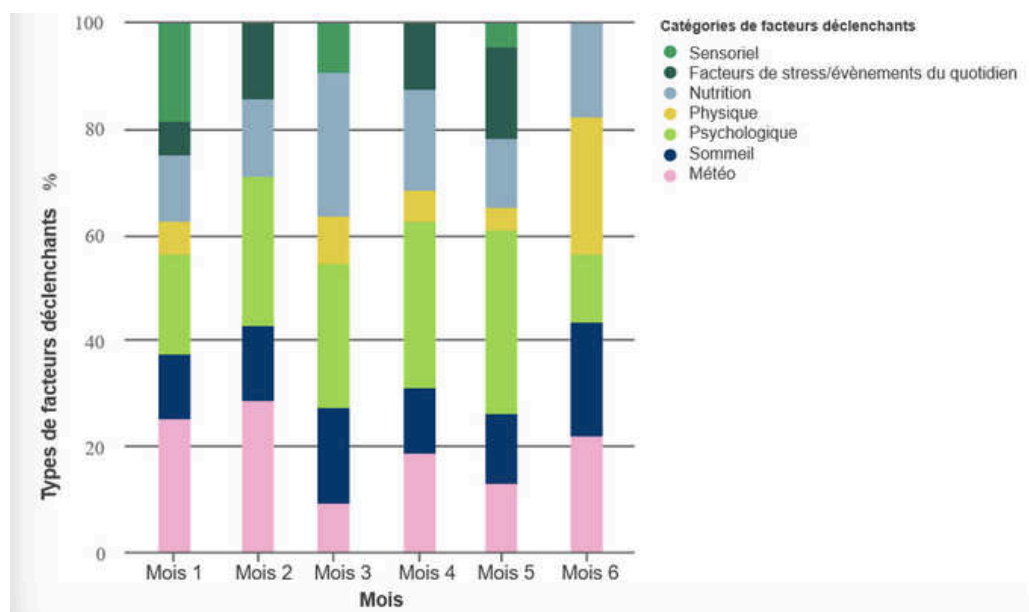


Figure 1 : Variation des facteurs déclenchants en fonction du temps <sup>5</sup>

On voit que les facteurs déclenchants varient d'un mois sur l'autre (Figure 1).

Il est donc difficile de prédire pour chaque patient quels vont être les facteurs à anticiper ou à éviter car il peut y avoir un seul facteur déclenchant une crise comme plusieurs. <sup>5</sup>

La crise de la migraine est évolutive dans le temps avec différentes phases (Figure 2). La céphalée migraineuse est secondaire à l'inflammation et à la dilatation des vaisseaux cérébraux (notamment ceux des méninges à la surface du cerveau). Des études récentes ont mis en avant des altérations structurelles et fonctionnelles de certaines régions du cerveau du patient souffrant de migraines. <sup>6,7</sup>



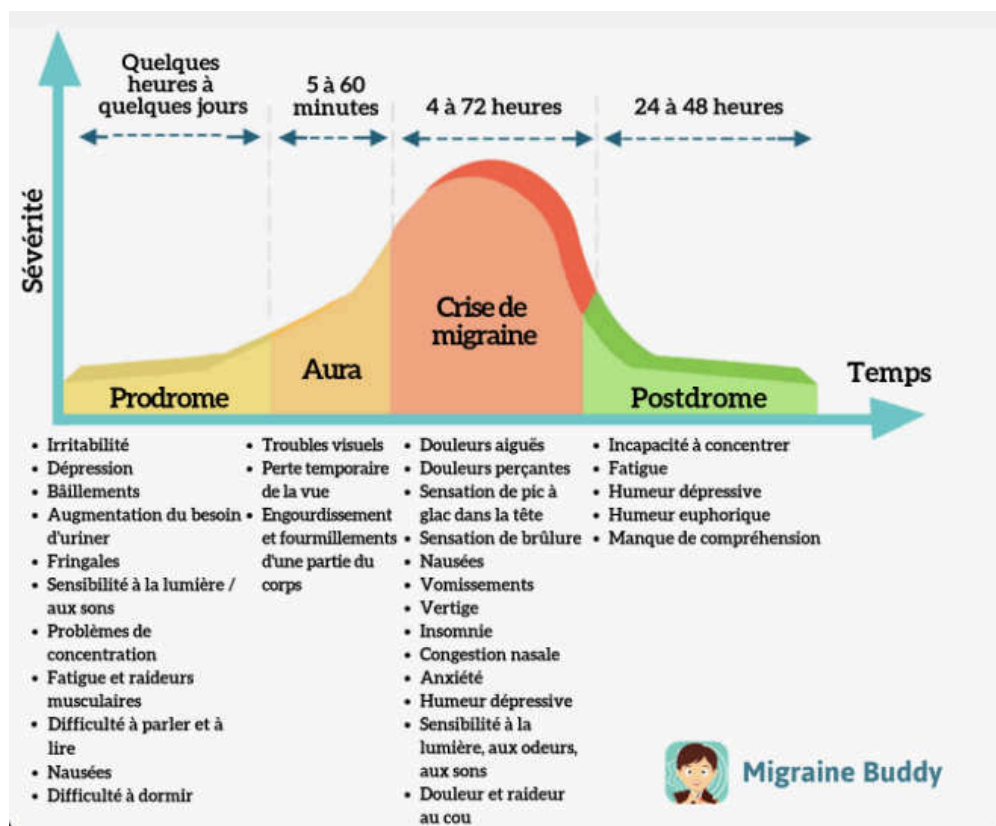


Figure 2 : Le cycle de la migraine avec une séquence complexe de symptômes au moment de chaque crise, selon Migraine Buddy<sup>9</sup>

Le nerf ainsi que les vaisseaux sanguins du système trijumeau présentent une activité anormale (on y observe une inflammation neurogène) (Figure 4).<sup>10</sup>

Ainsi, les vaisseaux méningés situés au niveau de la dure-mère et de la pie-mère sont moins innervés et ceci provoque une stimulation nerveuse avec la libération de *Calcitonine Gene-Related Peptide* - CGRP (neuropeptides « messagers de la douleur », peptide relié au gène de la calcitonine). La modulation descendante de la douleur est donc mauvaise (Figures 3 et 4).

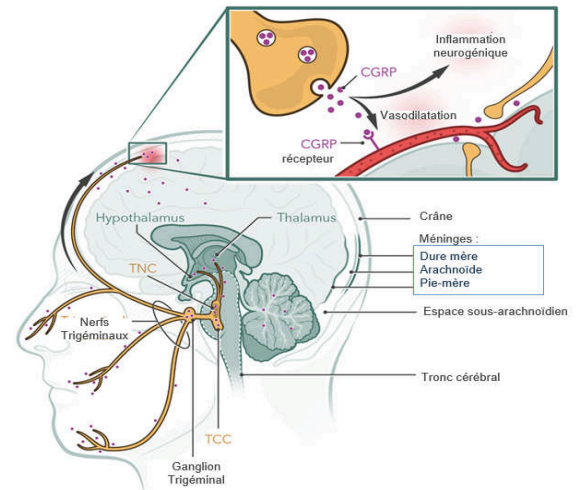
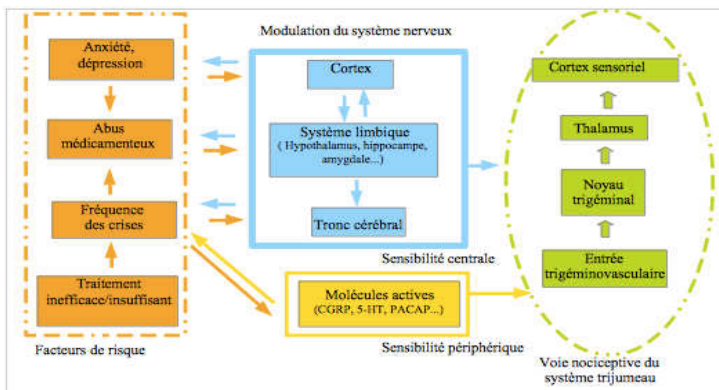


Figure 3 : Le processus physiopathologique proposé de la migraine chronique (traduction française)<sup>10</sup>

Figure 4 : Anatomie du cerveau migreux schéma inspiré par la figure du document<sup>8</sup>

La compréhension du rôle de la CGRP est assez récente. Depuis une vingtaine d'années, on peut dire qu'elle joue un rôle dans la pathogénie de la migraine.

On observe des taux élevés de CGRP dans la circulation sanguine au cours des crises migraineuses et également un développement de crises migraineuses après des injections expérimentales de ce peptide.<sup>8</sup>

## 2. Les différences entre les migraines avec aura et sans aura<sup>2</sup>

Comme on l'a vu précédemment, il existe 2 types de migraines.

D'après l'IHS, il existe des critères de diagnostic de la migraine sans aura<sup>11</sup> :

- A. Au moins 5 crises répondant aux critères B-D
- B. La crise de céphalée qui dure entre 4-72 heures quand il n'y a pas de prise de traitement ou que celui-ci ne fonctionne pas
- C. Céphalée ayant au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :  
localisation unilatérale,  
douleur pulsatile,  
douleur avec une intensité modérée à sévère,  
aggravée ou causée par des activités de la vie quotidienne (marcher, monter les escaliers...),
- D. Durant la céphalée, apparition d'au moins un symptôme :  
nausées et/ou vomissement,  
photophobie et phonophobie,
- E. Examen clinique normal entre les crises.

Il existe des signes annonciateurs (appelés aussi « prodromes ») de la céphalée chez environ 50% des gens. Ils apparaissent plusieurs heures avant la céphalée. Ils sont constants chez un même individu et varient d'un sujet à l'autre. Le patient apprend donc à les reconnaître (Figure 5).



Figure 5 : Prodromes de la crise migraineuse, inspirée par un poster<sup>12</sup>, traduite en français

D'après l'IHS, les critères diagnostiques de la migraine avec aura typique sont différents de ceux de la migraine sans aura.<sup>11</sup>

- A. Au moins 2 crises répondant aux critères C
- B. Un ou plusieurs des symptômes d'aura suivants entièrement réversibles
- Visuel,
  - Sensitif,
  - Discours et/ou le langage,
  - Moteur,
- Ils sont classés par ordre de fréquence des symptômes.
- C. Au moins trois des six caractéristiques suivantes :
- au moins un des symptômes d'aura se propage progressivement sur plus de 5 minutes,
  - deux symptômes d'aura ou plus se produisent successivement,
  - chaque symptôme d'aura individuelle dure 5-60 minutes,
  - au moins un des symptômes est unilatéral et/ou positif,
  - l'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 minutes de la céphalée,
- D. Examen clinique normal entre les crises.

Les signes négatifs sont une perte de la vision ou une vision trouble.

Les signes positifs sont des phosphènes/scotomes se traduisant par des points lumineux ou des formes géométriques.

Ces critères ont été établis en 1988 et révisés en 2004 sur la base d'un consensus d'experts.

La migraine avec aura est provoquée par un dysfonctionnement du cortex qui entraîne une « dépression corticale envahissante » (DCE) et qui se manifeste par une vague lente de dépolarisation des neurones de l'arrière du cerveau vers l'avant.

On peut observer ce phénomène en faisant une IRM lors d'une crise migraineuse avec aura.

Ce phénomène entraîne une baisse transitoire de l'activité neuronale et une diminution du débit sanguin cérébral. Ceci est donc à l'origine des troubles neurologiques rencontrés durant la phase d'aura.

### 3. Les données épidémiologiques

#### 1. La fréquence de la pathologie <sup>13</sup>

Chez l'adulte de 18 à 65 ans, la prévalence est estimée entre 17 et 21%. Elle varie selon l'âge et le sexe.

Ce chiffre repose sur les critères diagnostiques de l'IHS.

C'est une pathologie qui touche généralement la population jeune et active, première crise avant 40 ans, mais elle peut aussi toucher les extrêmes de la vie :

5 à 10% des enfants avant 10 ans

31% des femmes de 40 à 74 ans

Il a été prouvé qu'en fonction de la profession de la personne, la prévalence de la migraine n'est pas la même. La variation de prévalence en fonction de la profession est résumée figure 6.

Profession	Prévalence (%)
Ouvriers non qualifiés	7,6
Ouvriers agricoles	9,0
Étudiants	10,6
Employés de commerce	10,8
Personnel de services directs aux particuliers	11,0
Ouvriers qualifiés	11,1
Cadres d'entreprise	11,4
Techniciens	11,7
Agriculteurs exploitants	12,2
Employés administratifs d'entreprise	12,6
Employés civils et agents de services de la fonction publique	14,5
Autres employés	15,4
Professions intermédiaires et administratives de la fonction publique	15,7
Professions intermédiaires	15,7
Professions intellectuels et artistiques	16,7
Artisans	17,5
Commerçants	17,5
Professions intermédiaires et commerciales des entreprises	19,6
Professions intermédiaires de la santé et du travail social	21,0
Instituteurs	24,4

Figure 6 : Prévalence de la migraine en fonction de la profession (n=340, résultat en pourcentage) – INSERM <sup>13</sup>

La prévalence est plus élevée chez les personnes à faible revenu familial en comparaison avec celles ayant des revenus plus élevés. Lorsque le revenu a une influence sur l'accès au soin, il existe une disparité dans la population migraineuse.

## 2. Une prédominance féminine <sup>13</sup>

Il existe un ratio de 3 femmes pour 1 homme.

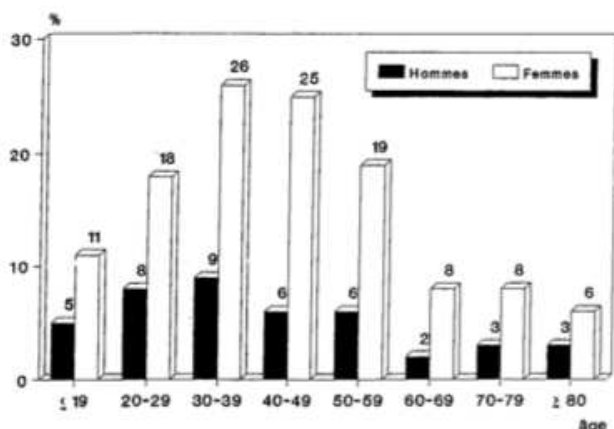


Figure 7 : Prévalence estimée de la migraine en France en 1989, en fonction de l'âge et du sexe – INSERM <sup>13</sup>

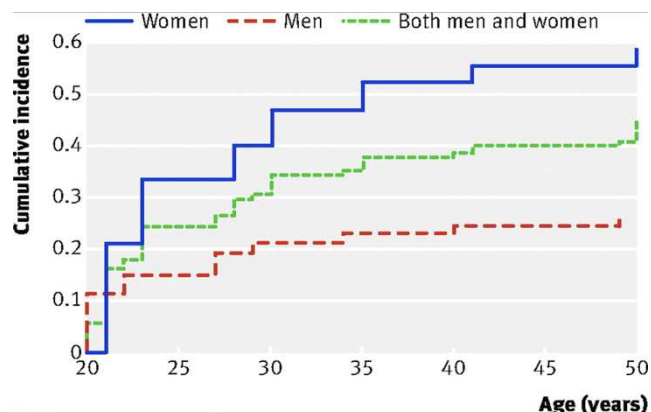


Figure 8 : Cumul de l'incidence de la migraine en fonction de l'âge, étude faite sur 30 ans de 1979 à 2009 (n=591) <sup>14</sup>

Cette prépondérance féminine est expliquée en partie par les modifications hormonales.

Cela apparaît souvent à la puberté (Figures 7 et 8). Environ 60% des femmes ont des crises migraineuses durant leurs règles. Parmi ces 60%, moins de 10% des femmes souffrent de crises uniquement pendant leur menstruation.

La variation du taux d'hormones chez la femme a souvent une influence sur l'évolution de la migraine. En fonction de la vie hormonale de la femme, celle-ci aura une fréquence et une intensité différentes de ses crises migraineuses. La ménarche, les règles, les contraceptifs oraux ou traitements substitutifs de contraception et la grossesse sont les facteurs qui expliquent en partie cette prépondérance féminine. <sup>15</sup>

La baisse des taux d'œstrogènes au moment des règles augmente la sensibilité des vaisseaux sanguins aux prostaglandines (molécules de l'inflammation). De plus, la variation des taux d'hormones stéroïdes ovariennes module le peptide lié au gène de la calcitonine dans le système trijumeau. <sup>16</sup>

La migraine n'est pas une contre-indication à l'utilisation d'une pilule contraceptive œstroprogestative.

Chez une femme migraineuse avec des facteurs de risques cardiovasculaire (tabagisme, HTA, obésité, antécédents cardiovasculaires, de phlébite...), on utilisera

préférentiellement une pilule uniquement progestative ou une contraception non hormonale.<sup>17</sup>

#### 4. Les principales complications de la migraine

##### 1. Les céphalées chroniques quotidiennes<sup>18</sup>

La haute autorité de santé (HAS) définit les céphalées chroniques quotidiennes comme la présence de céphalées plus de 15 jours par mois et plus de 4 heures par jour en l'absence de traitement, depuis plus de 3 mois.

C'est pourquoi, dans ce cas, la tenue d'un agenda de migraines est primordiale.

L'agenda est le premier outil utilisé par les médecins pour mesurer l'état de santé du patient. Il est le premier des *patient reported outcomes* (PRO), la mesure se fait uniquement sur la base des déclarations du patient et non sur l'interprétation faite par le médecin. Il existe également les *patient reported outcomes measurements* (PROM). Cependant, les médecins ont du mal à faire tenir quotidiennement cet agenda à leurs patients.<sup>19</sup>

D'après la société française d'études des migraines et céphalées, environ 3% de la population âgée de plus de 15 ans passe de migraine épisodique aux céphalées chroniques quotidiennes (CCQ) (étude Grim 2).<sup>20</sup>

Il existe les CCQ primaires et les CCQ secondaires, ces dernières peuvent être causées par de nombreuses étiologies.

Les CCQ primaires se divisent en 4 pathologies :

- la migraine chronique
  - les céphalées de tension chronique
  - l'*hemicrania continua*
  - la CCQ *de novo*
- } Rares

La migraine chronique et les céphalées de tension chroniques sont des céphalées primitives.

La migraine diffère de la céphalée de tension par son mécanisme d'action. L'inflammation des vaisseaux en profondeur est responsable de la douleur, laquelle se manifeste par des crises plus ou moins récurrentes en fonction des patients (de 1 fois par an à 1 fois par semaine).<sup>21</sup>

La céphalée de tension épisodique concerne plus de 70% des patients tandis que la migraine chronique affecte seulement 1 à 3% des adultes. Elle touche 3 femmes pour

un homme. Elle peut être due au stress ou s'associer à des problèmes musculo-squelettiques cervicaux. La céphalée de tension chronique peut être permanente, elle peut également être très incapacitante. Généralement, le patient se plaint d'une douleur en forme de bandeau autour de la tête et qui peut irradier du cou à la tête.<sup>21</sup>

Le facteur de risque le plus important de la CCQ est l'abus médicamenteux (Figure 9).

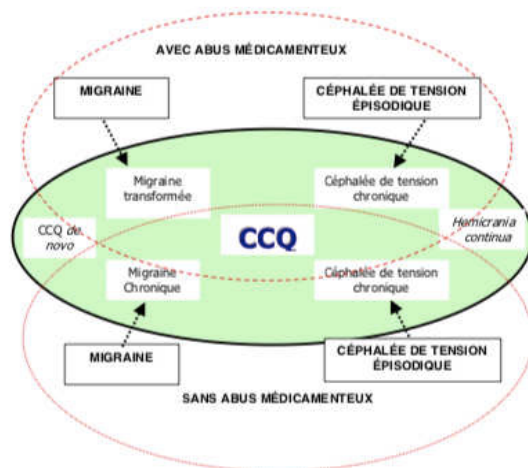


Figure 9 : Modalités d'apparition des céphalées chroniques quotidiennes <sup>22</sup>

## 2. Les abus médicamenteux <sup>23</sup>

Si le patient prend de façon régulière et fréquente un traitement de crise pour soigner ses migraines, on parlera d'abus médicamenteux.

Soit, au moins 15 jours par mois, il prend des antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, AINS). Soit, au moins 10 jours par mois, pour une prise d'opioïdes, dérivés de l'ergot de seigle, de triptans ou d'antalgiques avec combinaison de principes actifs.<sup>18</sup>

D'après l'étude Framig 3, la prévalence est de 0,8%. <sup>20</sup>

Les antalgiques opiacés sont à éviter au maximum en raison du risque de surconsommation car ils peuvent entraîner une céphalée chronique par abus de médicaments. De plus, en prenant ce type de médicaments, le patient présentera un risque d'addiction.

Un calendrier de migraines pourra aider le médecin à déceler l'abus médicamenteux et à mettre en place une prise en charge rapide.

Dans ce contexte, il faudra donc mettre en place un sevrage du patient, qui pourra être réalisé en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation.

Le sevrage devra être associé à une démarche éducative, qui aura 3 objectifs :

- le patient devra comprendre que l'abus médicamenteux entretient la CCQ,
- aider le patient à distinguer la crise migraineuse de la céphalée de tension,
- contrôler l'anticipation de la prise de médicament, qui peut générer une anxiété face à la survenue d'une crise. <sup>18</sup>

Le sevrage aidera à déterminer le diagnostic final de la migraine :

- migraine chronique, si persistance de la CCQ 2 mois après le sevrage,
- céphalées par abus médicamenteux si la CCQ disparaît 2 mois après le sevrage.<sup>23</sup>

Les céphalées chroniques quotidiennes et la migraine réfractaire (entraînant une surconsommation d'analgésiques) sont les formes de migraines les plus invalidantes au quotidien. Sur la figure 10, nous pouvons voir qu'en Europe par rapport aux autres régions du globe, beaucoup de CCQ sont causées par un abus médicamenteux. <sup>24</sup>

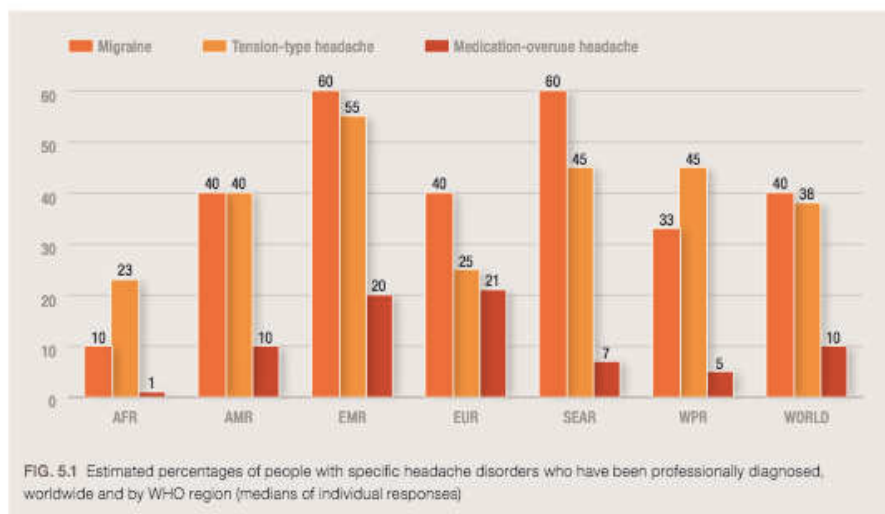


Figure 10 : Pourcentages estimés des différents types de maux de tête diagnostiqués dans le monde. AFR : Afrique, AMR : Amérique, EMR : Est Méditerranéen, EUR : Europe, SEAR : Sud-Est Asiatique, WPR : Pacifique Ouest, World : monde <sup>24</sup>



### 3. *Syndrome sérotoninergique* <sup>25, 26, 27</sup>

La toxicité sérotoninergique est causée par des médicaments jouant sur le mécanisme d'action de la sérotonine, plus précisément, un excès de sérotonine au niveau des synapses du cerveau.

Les médicaments responsables de ce syndrome sont :

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO),
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS),
- les libérateurs de sérotonine,
- les stimulants de la synthèse de la 5-HT,
- les agonistes directs des récepteurs 5-HT.

La combinaison de médicaments influençant la libération de sérotonine a un impact plus important sur ce syndrome, comme une association d'IMAO + ISRS ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa).

La sérotonine provient du tryptophane alimentaire, et est stockée au niveau du bouton terminal synaptique. Quand elle est libérée au niveau de la fente synaptique, la sérotonine va agir sur les boutons terminaux pré et postsynaptiques (figure 11).

Les IMAO ralentissent la décomposition de la sérotonine en inhibant la monoamine oxydase. Les IMAO non sélectifs sont les plus susceptibles d'entraîner une toxicité sérotoninergique (surtout en se liant à la monoamine oxydase-A).

L'isoniazide et le linézolide sont 2 médicaments antibiotiques reconnus comme étant des IMAO.

Les inhibiteurs de recapture de sérotonine empêchent le retour de la sérotonine présente dans la fente synaptique au bouton terminal présynaptique. Elle ne pourra donc pas y être dégradée et donc elle exercera une action post-synaptique prolongée.

Plusieurs classes médicamenteuses agissent sur la transmission sérotoninergique. On retrouve les ISRS, les IRSNA, le tramadol, des antidépresseurs tricycliques, certains opioïdes dont le dextrométhorphan, les antihistaminiques H1 chlorphéniramine (comme Drill Rhume<sup>®</sup>, Fervex Rhume<sup>®</sup>, Humex Rhume<sup>®</sup>, Rhinofébral<sup>®</sup>), les antagonistes des récepteurs à la sérotonine 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> (triptans) et le millepertuis.

Du fait de la faible inhibition de la recapture de la sérotonine par les médicaments cités

précédemment (autres que ISRS et IRSNa), il sera important de rappeler au patient de parler à son médecin et à son pharmacien de sa consommation de ces médicaments jouant sur la sérotonine afin de limiter la toxicité.

Les libérateurs de sérotonine sont moins nombreux et moins fréquemment rencontrés. Il s'agit des amphétamines (sauf le méthylphénidate) et de la drogue illicite qu'est l'ecstasy.

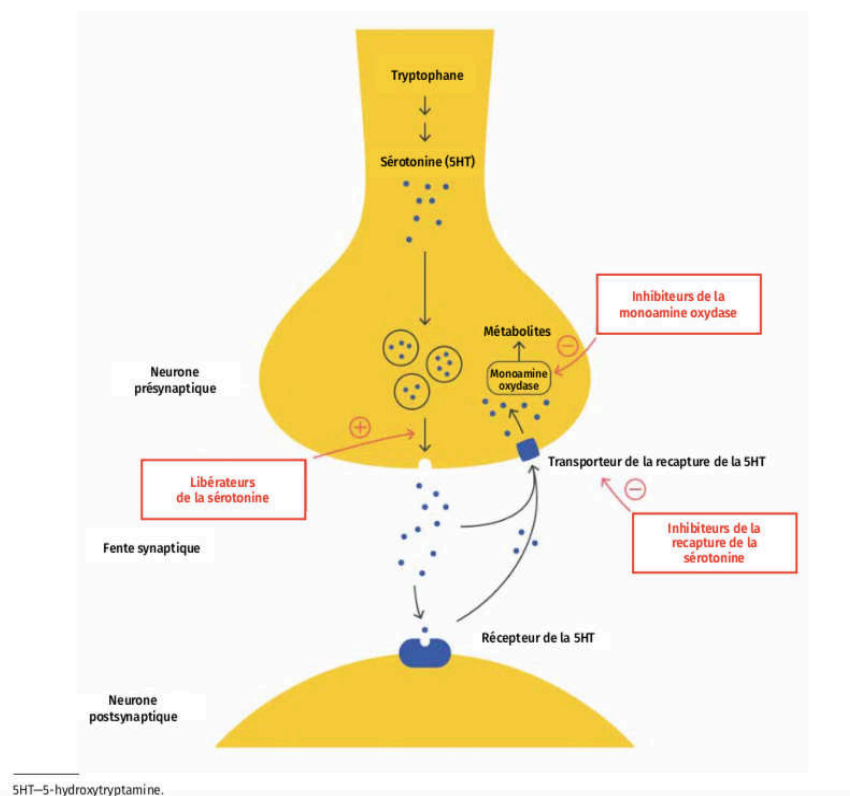


Figure 11 : Mécanismes de régulation synaptique de la sérotonine <sup>26</sup>

Les signes légers du syndrome sérotoninergique sont multiples (figure 12) :

- neuromusculaire
  - tremblements,
  - hyperréflexie.
- système nerveux autonome
  - mydriase,
  - diaphorèse (transpiration),
  - tachycardie,
  - tachypnée.
- état mental
  - agitation,
  - excitation.

**Hyperreflexia (greater in lower extremities)** : Hyperréflexie plus importante aux extrémités  
**Tremor (greater in lower extremities)** : Tremblements plus importants aux extrémités  
**Clonus (greater in lower extremities)** : Clonus plus importants aux extrémités  
**Increased bowel sounds, may have diarrhea** : Augmentation des bruits intestinaux, peut avoir la diarrhée  
**Autonomic instability often hypertensive** : Instabilité autonome souvent hypertension  
**Tachycardia** : Tachycardie  
**Diaphoresis, mydriasis** : Diaphorèse, mydriase

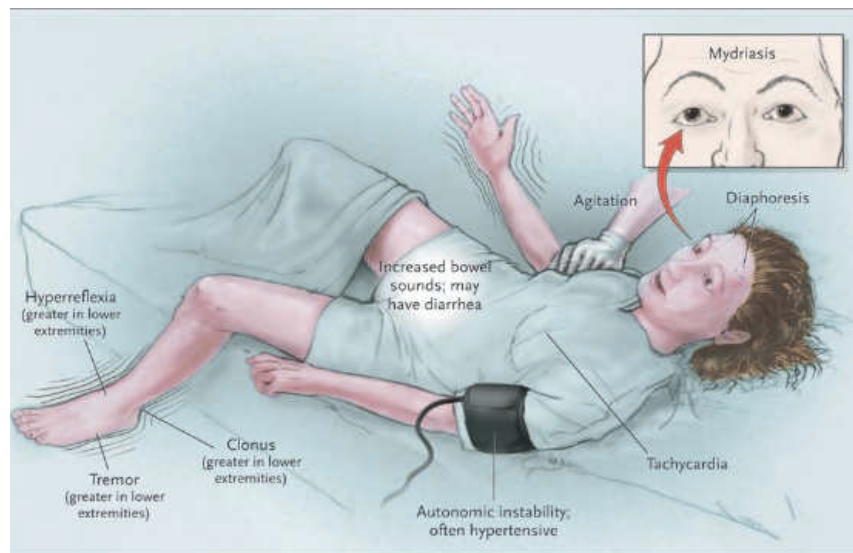


Figure 12 : Symptômes du syndrome sérotoninergique <sup>27</sup>

Si des signes plus graves apparaissent (ex : fébrilité, confusion, delirium, clonus soutenu ou rigidité et rhabdomyolyse) le patient devra se rendre aux urgences.

Dans le cas de la migraine, au vu des traitements utilisés pour soigner les crises et les prévenir, le patient migraineux doit connaître les signes du syndrome de toxicité sérotoninergique et savoir réagir quand ils sont qualifiés de graves.

#### 4. Accident vasculaire cérébral <sup>28</sup>

Une étude danoise visant à montrer l'importance du risque d'accidents vasculaires en lien avec les migraines a été menée entre 1995 et 2013.

Les différents accidents étaient :

- infarctus du myocarde,
- AVC,
- maladie artérielle périphérique,
- thromboembolie veineuse,
- fibrillation atriale,
- insuffisance cardiaque chronique.

Il s'agissait d'une étude comparant des patients migraineux (n= 51 032) à une population témoin (n= 510 320).

L'âge moyen des patients recrutés était de 35 ans. La majorité (i.e.71%) étaient des femmes.

L'étude a également pris en compte les facteurs de risques cardiovasculaires classiques tels que le diabète, l'obésité, les troubles lipidiques, HTA et également les pathologies pouvant influencer ce risque (insuffisance rénale, cancers, alcoolisme, pathologies thyroïdiennes).

Les résultats montrèrent une association positive entre la migraine et le risque (R) de certains accidents vasculaires :

- R × 1,49 pour l'infarctus du myocarde,
- R × 1,94 pour les AVC hémorragiques et R × 2,26 pour les AVC ischémiques,
- R × 1,59 pour la thromboembolie veineuse,
- R × 1,25 pour la fibrillation atriale.

De plus, cette étude a montré que l'année suivant le diagnostic de la migraine, le risque d'AVC est multiplié par 8 et celui de l'infarctus du myocarde, de la thromboembolie veineuse et de la fibrillation atriale est doublé. Ceci montre que le risque est maximal la première année de diagnostic, que celui-ci diminue mais reste néanmoins important les années suivantes.

Le fait d'être une femme et d'avoir des migraines avec aura accentue ces risques d'accidents vasculaires.

C'est pourquoi la prévention reste primordiale. Il faudra surveiller les facteurs de risques vasculaires (tabagisme, hypertension artérielle, cholestérol...). Il sera également nécessaire de choisir la meilleure contraception pour minimiser le risque de ces accidents.



vie professionnelle.<sup>33</sup> L'enquête a été menée en juillet 2017 auprès de 15 000 personnes. Les patients ont été identifiés via un test diagnostique (IDTM *Migraine screener*).

Ces patients avaient en moyenne  $13,0 \pm 5,2$  jours de migraine par mois.

Les symptômes liés à la migraine étaient différents en fonction des patients :

- 70% présentaient des migraines avec aura.
- 54% avaient une migraine associée à des nausées ou vomissements.
- 86% souffraient de sensibilité à la lumière.

Au niveau de la vie professionnelle, les conséquences de ces migraines qualifiées de sévères sont l'absentéisme, la perte de salaire et les frais de santé pour les patients.

En moyenne, le nombre de jours d'absence sur une année pour cause de migraine est estimé à 33 jours (dans 52% des cas, l'absentéisme est cité).<sup>33</sup>

En France, près de 20 millions de journées de travail sont perdues à cause de la migraine.<sup>31</sup>

Sur les 305 patients de l'étude, l'impact négatif de la migraine dans la vie professionnelle est déclaré par 63% d'entre eux qui sont actifs ou anciennement actifs (n=156/245). Les résultats des patients répondants sont résumés figure 14 :

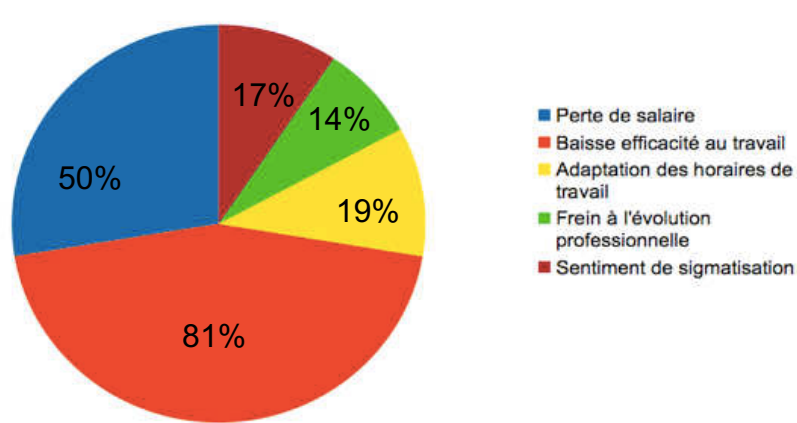


Figure 14 : Impact négatif des migraines sévères dans la vie professionnelle (n= 156)<sup>33</sup>

Parmi ces 305 personnes, 28% (n=85) ont dû renoncer à poursuivre l'activité professionnelle qu'elles souhaitaient.

Au niveau des cursus scolaires, l'impact reste semblable à celui de la vie professionnelle.

Parmi les sujets interrogés, 59% (n= 180/305) précisent que leurs études ont été perturbées à cause de leurs migraines sévères. Parmi ces 180 personnes, 15% ont échoué à leurs examens, 12% n'ont pas obtenu leur diplôme, 13% (23/180) ont dû renoncer à suivre le cursus universitaire de leur choix.

Au niveau de l'impact psychologique, 51% des patients souffrant de migraines sévères étaient également sujets à une dépression ou à une anxiété.<sup>33</sup> De plus, le risque d'être pris en charge pour affection longue durée (ALD) pour une dépression sévère était multiplié par 3 voire 5 en fonction du niveau de consommation de triptans.<sup>32</sup> Les interactions médicamenteuses lors de la prescription concomitante d'un triptan et d'un ISRS peuvent entraîner une dépression chez un patient ayant déjà des comorbidités. Le risque n'est pas le même en fonction du triptan prescrit. Le naratriptan et le sumatriptan exposent peu à ce risque d'IM, tandis que l'élétriptan, l'almotriptan et le zolmitriptan sont responsables à un plus haut niveau de ce risque d'IM. Ces IM reposent sur l'activité pharmacocinétique des 2 types de médicaments.<sup>35</sup>

Le quotidien du patient migraineux est affecté à cause de sa pathologie et des symptômes associés. *My migraine voice* est une vaste étude mondiale qui a montré le fardeau et l'impact de la migraine chez les patients souffrant d'au moins 4 jours de migraines mensuelles (MMD) avec des antécédents d'échec de traitements prophylactiques.<sup>29</sup>

Trente-et-un pays ont été concernés par cette étude à travers le monde (Amérique du Nord, du Sud, Europe, Moyen-Orient, Afrique du Nord et Asie-Pacifique). Un sondage en ligne a été posé aux patients dès lors qu'ils ont signalés au moins 4 MMD au cours des 3 derniers mois. La grande majorité (i.e. 90 %) d'entre eux ont utilisé un traitement de fond (80% avaient un antécédent d'au moins 1 traitement préventif).

La population étudiée a impliqué 11 266 patients. La plupart des répondants (i.e. 74%) ont déclaré avoir eu besoin de passer du temps isolé dans l'obscurité à cause de la migraine (moyenne de 19h/mois). Ils étaient nombreux (85%) à signaler des points négatifs de la vie avec la migraine (sentiment d'impuissance, dépression, incompréhension), des difficultés de sommeil (pour 83%), la peur de la prochaine crise (55%).

Toutefois, si 57% des patients ont signalé au moins 1 aspect positif lié à la migraine :

devenir une personne plus forte, savoir faire face, 49% ont déclaré se sentir limité dans les activités de la vie quotidienne que ce soit pendant les crises ou durant la période entre deux crises. L'impact sur les domaines professionnels, privé ou social a été mentionné pour 87% des répondants (51% pour les 3 domaines). Sur l'année précédente, 38% des patients se sont rendus aux urgences (environ 3,3 visites), 23% ont passé la nuit à l'hôpital (moyenne de 3,2 nuits) à cause de leur pathologie. <sup>29</sup>

Cette enquête a été présentée au 4ème congrès de l'*European Academy of Neurology* (EAN) met en avant la somme du coût social liée à la migraine. Celui-ci est estimé à 3,8 milliards d'euros. L'absentéisme des patients migraineux conduit à un coût non négligeable pour les patients et leurs employeurs. Les 2/3 de ces coûts sont attribués à 3% des sujets de la population présentant des CCQ.

## 2. Impact économique de la migraine <sup>30, 31, 32, 33, 34</sup>

L'organisation mondiale de la santé (OMS) classe la migraine parmi les 20 maladies ayant le plus fort impact social, du fait de sa prévalence et du retentissement qu'elle induit. Si on ne prend que la population féminine, elle se situe en 9<sup>ème</sup> position. <sup>31</sup>

Pour soulager les migraines sévères, 58% des patients ont dû acheter des médicaments non remboursés par la sécurité sociale en plus de leur traitement prescrit par le médecin, avec un coût de 31,9±40,8€ par mois, soit environ 349€ par an. Environ 43% des personnes se sont tournées vers d'autres thérapies avec un coup mensuel plus élevé de 51,7±48,0€. <sup>33</sup>

Parmi les médicaments dispensés, on retrouve :

- Une dispensation de médicaments spécifiques de la migraine pour 92,5% des patients,
- Une association d'antalgiques et d'antiémétiques pour 7%,
- Une délivrance de dérivés de l'ergot de seigle pour 2,3%. <sup>31</sup>

Ces chiffres montrent la surconsommation médicamenteuse des patients migraineux. Chez ces patients, le coût peut s'élever à 1 749€ par an et par patient (figure 15). Cela représente un surcoût de 16% des dépenses annuelles par patient. <sup>30</sup>



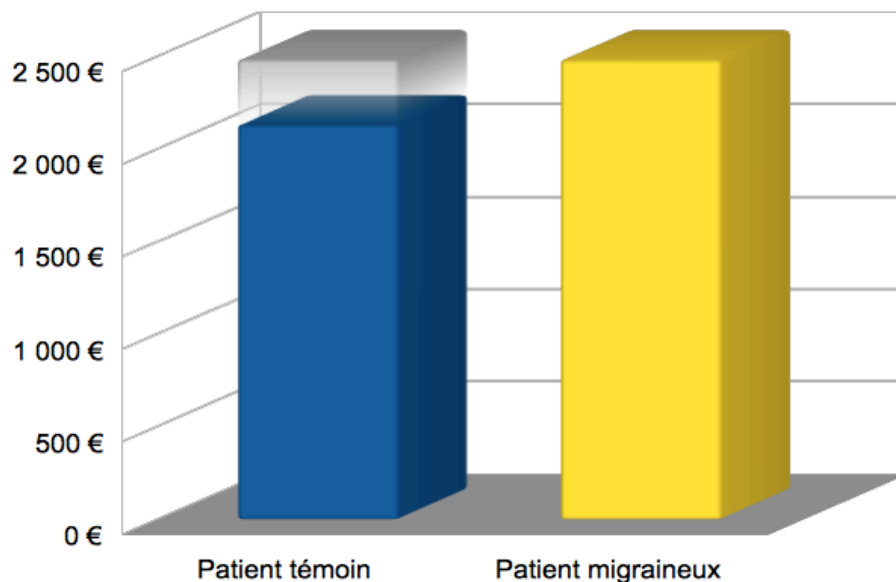


Figure 15 : Surcoût annuel moyen de 349€ par patient migraineux <sup>31</sup>

Les patients migraineux consultent en moyenne 7,3 fois par an leur médecin généraliste tandis que les patients témoins n'y vont que 5,4 fois. Comme on le verra par la suite, peu de patients consultent un neurologue (seulement 6,9%). Le médecin généraliste reste donc le premier interlocuteur pour aider à soigner les migraines sévères.

Cette étude a révélé que les patients migraineux ont une consommation d'antalgiques de paliers 2 et 3, deux fois supérieures à celle des non migraineux. <sup>31</sup>

Comme annoncé dans la partie précédente, les migraines peuvent entraîner une perte de salaire chez 50% des patients. Parmi ces personnes, 18% ont estimé une perte de plus de 20% de leur salaire initial. <sup>33</sup>

Sur une période de 3 mois, le nombre de jours d'absentéisme estimé par les patients (n=139) était de  $8,3 \pm 14,1$  jours soit environ 33 jours sur l'année.

Chez 60% des patients, leur absentéisme a une conséquence sur leur rémunération.

Les coûts directs et indirects pour la France sont présentés figure 16.

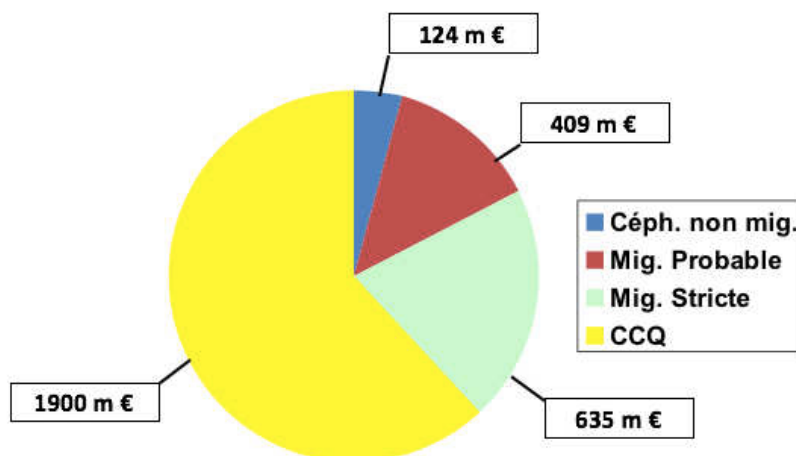


Figure 16 : Coûts directs et indirects de la migraine 2004 <sup>18</sup>

### 3. Les différences entre les pays pour les prises en charge médicales face à une migraine

Nous allons nous baser sur une seule étude nommée BECOME du fait de sa durée et de sa dimension internationale (en cours de publication). <sup>36</sup>

Elle a été réalisée sur 3 mois à travers l'Europe (17 pays) et Israël.

En 2016, la migraine a été la 2<sup>ème</sup> cause d'handicap dans le monde (YLDs : mesure de l'OMS- « *years of healthy life lost due do disability* » - « années de vie en bonne santé perdue en raison d'un handicap ») et la 1<sup>ère</sup> cause de handicap individuel pour les moins de 50 ans.

En Europe, cela représente un véritable fardeau avec l'utilisation des ressources de santé pour la migraine chez les patients qui ont eu un échec d'au moins 2 traitements de fond :

83% des patients ont eu au moins une visite chez le médecin généraliste

27% des patients se sont rendus aux urgences.

BECOME est une étude prospective, multicentrique et non-interventionnelle chez les patients adultes (entre 18 et 65 ans) migraineux. Elle a été réalisée en 2 parties simultanées.

Partie 1 : Évaluation des caractéristiques des patients migraineux se rendant dans des centres spécifiques pour traiter les maux de tête sur une période prospective de 3 mois. (n = 20 837).

Partie 2 : Évaluation du fardeau lié à la maladie avec l'aide de questionnaires, chez les patients ayant au moins un échec de traitement de fond et au moins 4 migraines par mois. (n = 2 419).

La sélection des patients pouvant entrer dans la partie 2 de l'étude s'est basée sur différentes méthodes :

- Age,
- Sexe,
- Délais depuis le premier diagnostic de migraine,
- Type de migraines (ex : avec et sans aura, chronique, complications de la migraine),
- L'état de santé décrit par le patient et l'estimation de l'utilité des traitements associée à l'état de santé (EQ-5D-5L, échelle selon les recommandations de la HAS de 2011),
- « *Visual analogue scale* » (EQ VAS score) l'échelle visuelle analogique,
- « *Headache impact test* » (HIT) impact de la migraine sur la vie quotidienne (Annexe n°2),
- « *Migraine disability assessment scale* » (MIDAS) évaluation du handicap migraineux) (Annexe n°3)

Ces outils font partie des PRO (comme vu précédemment). Il en existe également d'autres comme :

- « *patient global impression of change* » (PGIC) impression de changement,
- « *patient global impression of severity* » (PGIS) impression de sévérité de la maladie,
- « *hospital anxiety and depression scale* » (HAD) outil de mesure de la dimension anxieuse et dépressive,
- « *work productivity and activity index* » (WPAI) échelle de productivité et d'activité,
- SF12, SF36,
- « *migraine specific quality of life* » (MSQ) questionnaire spécifique de la qualité de vie avec la migraine.

Sur ces 2 419 patients répertoriés aux urgences, en hospitalisation ou en ambulatoire, la majorité était des femmes (86,9%) d'âge moyen de 43 ans.

Les résultats obtenus trois mois avant le début de l'enquête sont présentés figures 17 et 18:

- 58% (n = 1 403) des patients ont consulté un neurologue :
  - 98,9% en Croatie,
  - 96,1% au Royaume Uni,
  - 42 % en France.
- 32% (n = 773) des patients ont consulté leur médecin généraliste :
  - 58,9% en Belgique,
  - 55,8% en Croatie,
  - 49,1% en France.

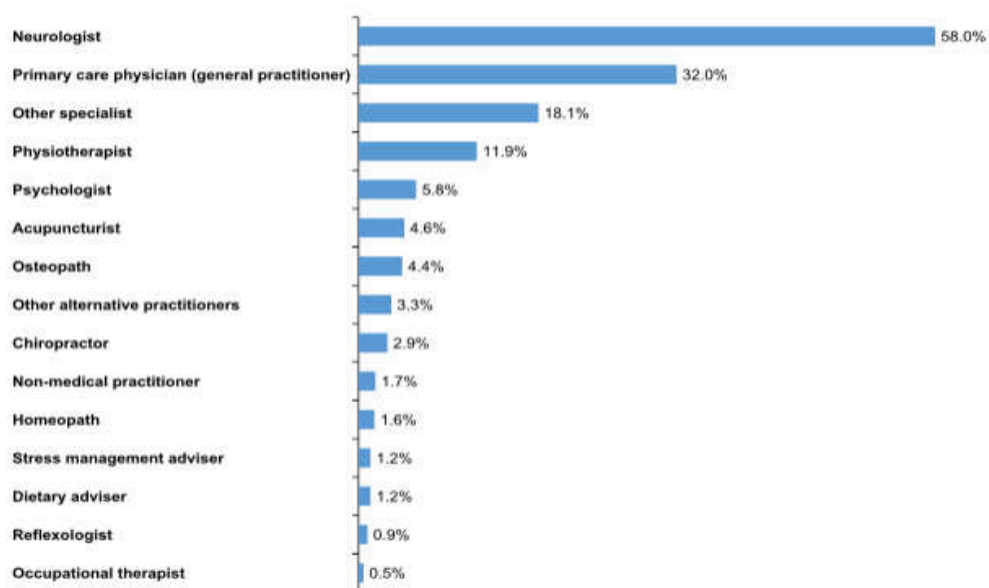


Figure 17 : Proportion de patients ayant consulté différents spécialistes <sup>37</sup>  
(Neurologue / Médecin généraliste / Autres spécialités / Physiothérapeute / Psychologue / Acupuncteur / Ostéopathe / Autres pratiques alternatives / Chiropracteur/ Praticien non-médical / Homéopathe / Un spécialiste dans la gestion du stress / Une diététicienne / Réflexologue / Ergothérapeute)

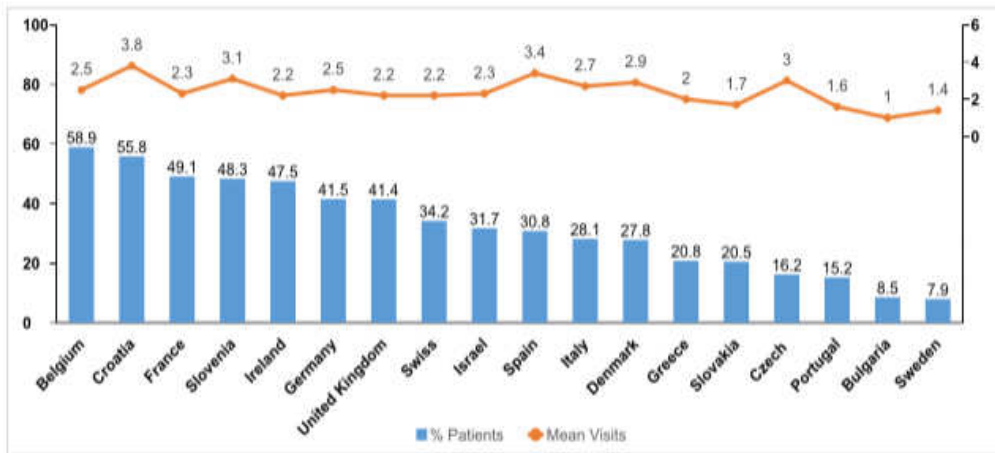


Figure 18 : Proportion de patients ayant consulté un médecin généraliste pour leurs migraines dans les trois derniers mois en fonction des pays <sup>37</sup>

Cette étude confirme le fardeau important de la maladie pour le patient migraineux qui a eu des échecs antérieurs de traitement de fond.<sup>37</sup> Ceci fournit donc des preuves concrètes d'un besoin continu d'une évolution des traitements ces patients.

En France, sur un total de 1 652 migraineux, seulement 60% des patients ont déjà consulté un médecin pour leurs crises. Sur ces 60%, 39% ont arrêté de consulter un médecin pour traiter les migraines contre 20% qui continuent d'être suivis : 8 migraineux sur 10 ne sont pas suivis pour leurs crises migraineuses. <sup>20</sup>

Pour faire face à ce fardeau économique mais également social, l'OMS a mis en place une action avec l'organisation non gouvernementale « *Lifting The Burden* » dans la campagne mondiale contre les céphalées. Cette action ayant démarré en 2004, vise à sensibiliser au problème de la migraine mais également à améliorer l'accès aux soins et à leur qualité. L'OMS a publié en 2011 un atlas des céphalées. On y trouve la description de la charge de morbidité de la pathologie et les ressources disponibles pour y remédier.

L'impact de la migraine sur la qualité de vie mais également de son impact économique ne sont pas connus dans tous les pays du monde (figure 19).<sup>24</sup>

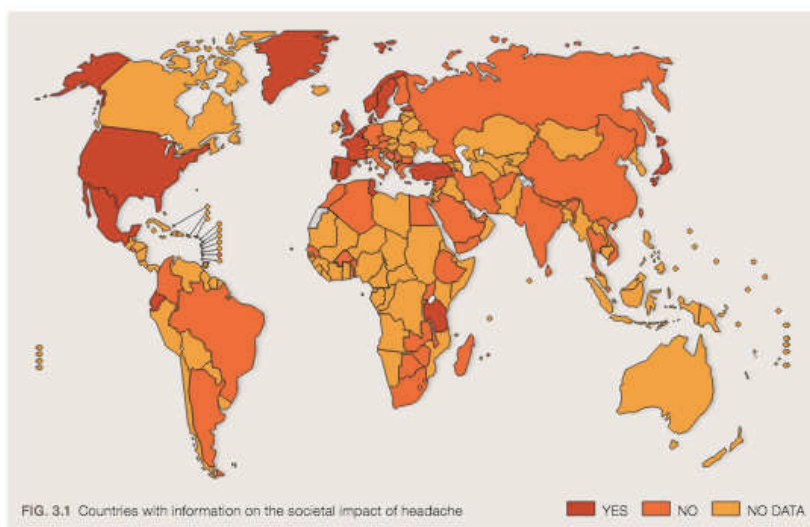


Figure 19 : Carte mondiale des inégalités d'information de l'impact sociétal des migraines<sup>24</sup>

### III. La prise en charge thérapeutique <sup>37</sup>

#### 1. Les antalgiques classiques

Comme nous l'avons vu, la migraine est une pathologie sous diagnostiquée. Près de 40% des patients migraineux n'ont jamais consulté pour leurs migraines. Ils ignorent qu'ils sont migraineux (on les appelle les patients « naïfs ») et cela les conduit à une automédication importante pour soigner leurs crises.

En étudiant le comportement thérapeutique des patients migraineux, on voit une surconsommation d'antalgiques non spécifiques, avec parfois plusieurs prises de médicaments pour une même crise. De plus, 1 fois sur 2, la crise n'est pas soulagée 2h après la prise du traitement. <sup>37</sup>

On remarque également, que la prise de traitements spécifiques de la crise n'est pas systématique. Les traitements de crise restent sous-utilisés pour soigner une crise sévère.

Parmi les traitements non spécifiques les plus utilisés, on retrouve:

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): naproxène, ibuprofène, kétoprofène, diclofénac,
- l'aspirine en monothérapie ou en association avec le métoclopramide (quand il y a des vomissements ou des nausées engendrés par la crise),
- le paracétamol en monothérapie.

Ils font partie de la classe de palier 1 des antalgiques (selon l'OMS). <sup>38</sup>

Certains sont en association avec la caféine, comme le paracétamol ou l'aspirine. Néanmoins, aucune preuve clinique n'a été rapportée quant à une synergie d'action. De plus, la caféine peut induire un abus médicamenteux, voire un comportement addictif. <sup>40</sup>

Pour rappel, le patient devra éviter la prise d'opioïdes (codéine, tramadol, morphine et autres opioïdes forts), que ce soit seul ou en association.

#### 2. Les médicaments spécifiques pour la migraine

##### 1. Les traitements de fond de la migraine

Ils ont pour but de diminuer la fréquence des crises.

Ce type de traitement est mis en place quand les crises sont fréquentes (> 2 crises par mois), intenses, longues et/ou entraînent un abus médicamenteux. Chez les patients présentant des CCQ et des migraines réfractaires par abus médicamenteux, les

traitements prophylactiques sont obligatoires.<sup>3</sup>

L'utilisation assidue d'un calendrier de migraines permettra de mettre en évidence la nécessité d'un traitement de fond pour le patient migraineux. De plus, les données recueillies du questionnaire de qualité de vie (HIT-6) et de l'agenda de migraines aideront le médecin pour une meilleure prise en charge (annexe n°2).

Différentes classes thérapeutiques ont montré une efficacité face au placebo : certains  $\beta$ -bloquants, des médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, des antidépresseurs, des médicaments agissant sur les récepteurs à la sérotonine ou des médicaments antiépileptiques.

Les bêtabloquants sont généralement utilisés en 1<sup>ère</sup> intention. En 2<sup>ème</sup> intention, on retrouvera les classes citées précédemment.

Le traitement sera évalué au bout de 3 mois. Il sera jugé efficace si la fréquence des crises diminue de 50%, et/ou si les crises sont moins sévères et/ou moins longues et/ou moins handicapantes sur la qualité de la vie du patient.

Le candésartan n'a pas d'AMM en France pour ce type de pathologie, a un haut niveau de preuve d'efficacité sur la migraine, tout comme la venlafaxine.<sup>19</sup>

Une démarche d'éducation du patient sera mise en place si un traitement prophylactique est débuté. Il faut expliquer au patient que ce traitement vise à réduire la fréquence et l'intensité des crises, mais en aucun cas les supprimer.

## *2. Les traitements mis en place lors des crises<sup>40</sup>*

Lors de la première consultation médicale pour ses crises migraineuses, le patient devra répondre à 4 questions pour savoir si son traitement de crise habituel lui correspond et le soulage :

- Êtes-vous soulagé de manière significative 2h après la prise ?
- Tolérez-vous bien ce médicament ?
- Utilisez-vous une seule prise médicamenteuse ?
- La prise de ce médicament, vous permet-elle une reprise normale et rapide de vos activités sociales, familiales et professionnelles ?<sup>37</sup>

En fonction des réponses, le traitement pourra être modifié.



Si les 4 réponses sont positives, le traitement ne sera pas modifié.

Si 1 des 4 réponses est négative, le patient se verra prescrire un AINS et un triptan. Il utilisera dans un premier temps l'AINS et si la crise n'est pas soulagée après 2h, il devra prendre le triptan. Si l'anti-inflammatoire est inefficace ou mal toléré, le patient prendra directement le triptan.

La stratégie thérapeutique actuelle est résumée figure 20.

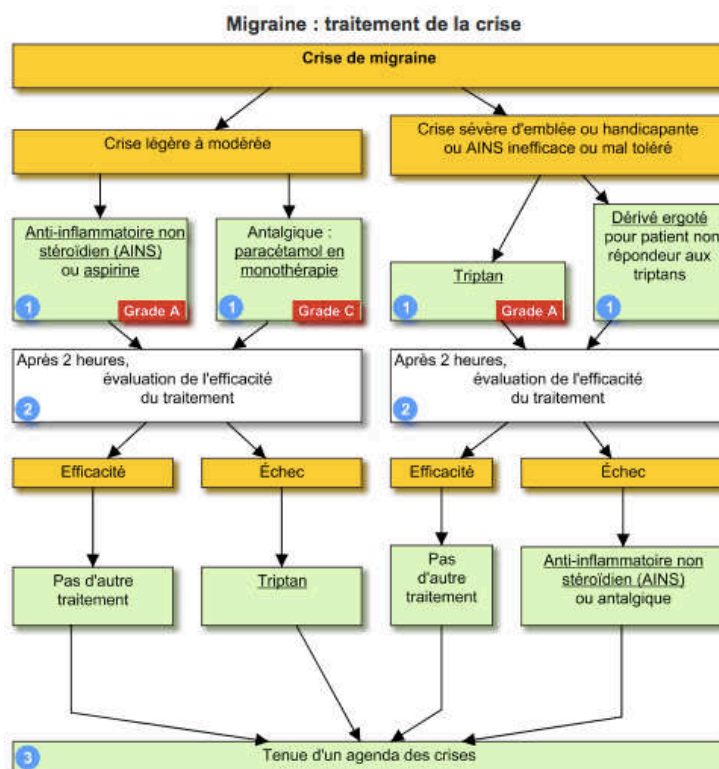


Figure 20 : Stratégie thérapeutique actuelle de la prise en charge de la crise migraineuse <sup>40</sup>

Ces traitements sont destinés à limiter la sévérité et la durée de la crise migraineuse. La prise doit être la plus précoce possible.

Il existe des traitements spécifiques, en cas de crise sévère ou non soulagée par les AINS : les triptans, les vasoconstricteurs puissants et les dérivés de l'ergot de seigle.

Le patient pourra associer la prise d'un AINS et d'un triptan si la crise n'est pas soulagée par un triptan seul.

Les triptans sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub>), ils agissent sur le nerf trijumeau. Leur mécanisme d'action est résumé figure 21.

Ils ont une action vasoconstrictrice sur les vaisseaux principalement crâniens.

Ils vont avoir une action sur le mal de tête, mais également sur les symptômes associés à la migraine (nausées, vomissements, photophobie et phonophobie). <sup>37</sup>

Ils sont contre-indiqués chez les patients présentant des problèmes vasculaires (antécédent d'infarctus du myocarde, d'angor, AVC, hypertension non contrôlée...).

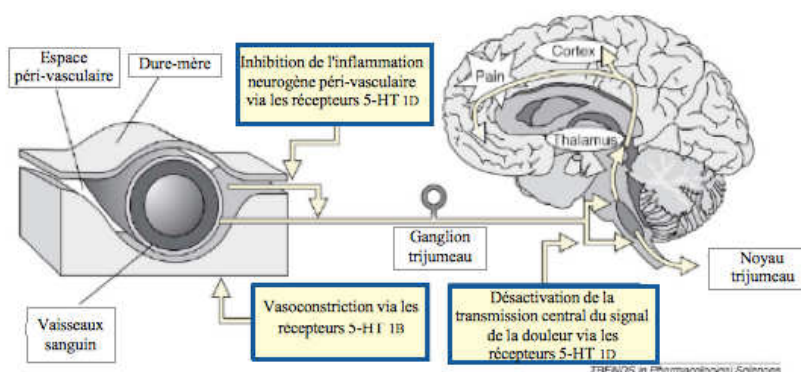


Figure 21 : Action des différents traitements sur le déclenchement des migraines <sup>41</sup>  
(**Pain** : douleur)

Il arrive qu'un deuxième triptan soit pris. Il faut que ce soit pour une récurrence de la crise migraineuse dans les 24 heures. Le premier triptan doit avoir soulagé la crise initiale.<sup>37</sup> Il est possible également que le patient ne soit pas répondeur à un triptan, mais qu'il réponde à un autre. Il faudra attendre 3 crises avec prise du premier triptan pour dire que le patient n'est pas répondeur, car il arrive qu'il ne soit pas répondeur à la première, mais que ses crises suivantes se calment avec ce même triptan.<sup>37</sup>

Les dérivés de l'ergot de seigle sont proposés lorsque les autres traitements ne soulagent pas les crises. Cependant, ces médicaments sont à manipuler avec précaution car ils peuvent être responsables de nombreuses interactions médicamenteuses.

Lors des crises avec aura, il est recommandé d'attendre le début de la crise pour utiliser les traitements spécifiques de la crise migraineuse. Le patient pourra prendre un antalgique ou un AINS pendant l'aura.

### 3. Les nouveaux médicaments pour soigner la migraine

#### i. Les anticorps monoclonaux<sup>42</sup>

Il existe des anticorps monoclonaux pour 2 cibles différentes visant toujours la CGRP :

- Les anti-ligands (empêche la fixation du peptide liant le gène de la calcitonine),
- L'antagoniste du récepteur à la CGRP.

A la différence des AINS et des triptans qui ont une action relativement courte, ces nouveaux traitements ont une durée d'action plus longue.

Leur action se situe exclusivement dans la partie périphérique du système nerveux trigéminovasculaire. Ils sont considérés comme un traitement d'attaque durable, ce qui n'est pas le cas des traitements prophylactiques classiques qui ont une action en amont de la migraine, sur sa physiopathologie.

Plusieurs études randomisées ont été réalisées sur 4 anticorps monoclonaux :

- eptinézumab (VYEPTI®) des laboratoires canadiens Lundbeck. Il n'a pas encore d'AMM en France. Il est en cours d'évaluation par l'EMA (injection trimestrielle par voie intraveineuse),
- érénumab (AIMOVIG®) des laboratoires Novartis,
- fremanézumab (AJOVY®) des laboratoires Teva,
- galcanézumab (EMGALITY®) des laboratoires Lilly.

Les 3 derniers AC monoclonaux s'administrent de façon mensuelle en sous-cutané.

Si l'érénumab se lie au récepteur de la CGRP, les 3 autres anticorps (AC) monoclonaux sont anti-CGRP direct (ciblent le ligand).

Cette classe de médicaments fait partie des traitements préventifs de la migraine les plus étudiés, sur plusieurs milliers de patients.

Les différences entre ces 4 anticorps monoclonaux disponibles sur le marché à ce jour restent mineures dans leur profil d'efficacité et de tolérance. Nous allons présenter les différentes études en cours ou déjà validées, réalisées avec ces AC monoclonaux. L'éptinézumab qui n'a pas encore d'AMM en France ne sera pas abordé.

Les études suivantes ont été réalisées sur des patients qui avaient essayé moins de 4 traitements prophylactiques. Cela s'explique par le fait qu'au-dessus de 4 traitements, les patients sont appelés « *hopeless* » (sans espoir). La migraine est un véritable

fardeau pour eux.

Ces patients non répondeurs aux traitements de fond sont souvent une catégorie évincée pour le recrutement dans les études cliniques du fait de leur faible réponse propension à répondre au traitement. Cependant, ces patients doivent aussi faire partie des cibles de l'innovation thérapeutique. <sup>19</sup>

L'efficacité des AC monoclonaux a été étudiée pour les 3 types de migraines (migraines chroniques, migraines épisodiques et migraines chroniques avec abus médicamenteux).

Deux points sont analysés :

- le nombre de jours avec migraines (JM), c'est-à-dire des crises de plus de 4h et les critères C-D (sans aura) ou les critères B-C (avec aura) et la réponse à un traitement spécifique (par exemple les triptans) en début d'épisode céphalalgique
- le nombre de jours de céphalées d'intensité modérée à sévère d'une durée supérieure à 4h (JC) ainsi qu'une réponse à un traitement symptomatique en début d'épisode céphalalgique.

On voit une réponse (pour les JC et JM) de 50% a été observée pour les migraines épisodiques et de 30% pour les migraines chroniques. <sup>19</sup>

Une étude récente a démontré l'utilité de ces AC monoclonaux chez les patients migraineux chroniques ayant un abus médicamenteux.

Les résultats sur cette catégorie de patients étaient jusqu'à présent très limitées.

Il s'agit d'une étude prospective menée chez des patients migraineux chroniques avec ou sans abus médicamenteux traités par des AC monoclonaux (tels que érénumab et galcanézumab) pendant 6 mois.

L'étude a comparé 2 groupes de patients :

- avec ou sans abus médicamenteux au départ de l'étude,
- avec ou sans abus médicamenteux en cours après le traitement (< 10 – 15 jours/mois de prise de médicament de crise au cours des 6 mois de l'étude).

L'étude a été réalisée sur 139 patients chroniques ayant terminé leur traitement de 6 mois d'AC monoclonaux, 99 d'entre eux (soit 71,2%) avait un abus médicamenteux au départ.

Après ces 6 mois de traitement, une baisse significative du nombre de jours avec migraine par mois (avec abus : baisse de 63,6% et sans abus : baisse de 57,5%).

Pour les 2 groupes, il y a eu une réduction de la fréquence des céphalées. Aucune

différence entre les 2 AC monoclonaux n'a été mise en évidence.

Ces AC monoclonaux sont donc aussi efficaces chez les patients avec migraines chroniques qu'il y ait un abus médicamenteux ou non. Ils facilitent l'arrêt de l'abus médicamenteux. <sup>43</sup>

L'effet apparaît rapidement, dès la première semaine de traitement. Celui-ci est maximale après un mois de traitement. Les effets peuvent perdurer plusieurs mois après la fin du traitement.

Aucun effet indésirable vasculaire lié au traitement n'a été répertorié à ce jour.

Comme nous l'avons vu précédemment, les traitements actuels ne présentent pas une efficacité suffisante chez les patients atteints de migraines chroniques. Nous pourrions donc émettre l'hypothèse que ces anticorps monoclonaux apportent un bénéfice clinique en pratique courante voire également un meilleur rapport coût-efficacité pour ces patients. Cela reste à prouver pour les patients ayant des migraines épisodiques, car ces médicaments restent chers et ne sont pas encore remboursés à ce jour (ils sont remboursés dans 16 pays européens).

(a) **Erénumab**

L'utilisation de l'érénumab (AIMOVIG®) pourra être envisagée si le patient présente au moins 8 migraines par mois, et également si 2 traitements de fond n'ont pas fonctionné.

**Etude HER-MES**

Une étude nommée HER-MES <sup>19, 44</sup> est une étude réalisée en Allemagne incluant 2 groupes de traitement, randomisée en groupes parallèles contre placebo (n = 777).

Pour une durée de 24 semaines, les patients ont participé au « *double-dummy Treatment Epoch* » (DBTE), durée de traitement en double aveugle et double factice) :

- Topiramate en per os,
- Erénumab en injectable,
- Placebo du topiramate,
- Placebo de l'érénumab.

Dans cette étude, les patients présentaient une moyenne de 11 jours de migraine par mois. Ils étaient en échec thérapeutique ou naïfs.

Concernant l'éligibilité, les patients migraineux épisodiques ou chroniques devaient

avoir au moins un échec de traitement de fond comme propranolol/métoprolol, amitriptyline et flunarizine.

De plus, ils devaient avoir des antécédents documentés de migraine au cours de 12 derniers mois avant le dépistage et au moins 4 jours par mois de crises.

Le patient devait également avoir été assidu à la collecte de données dans le journal des migraines pendant la période de référence (au moins 80% de conformités).

Même si le patient remplissait ces cases, si son score était de 19 ou plus sur l'inventaire de dépression de Beck (BDI), il était exclu de l'étude.

Sur les 777 patients de l'étude, 38 ont arrêté au cours de l'étude : 16 patients sur les 389 sous érenumab et 22 sur les 388 sous topiramate. La majorité des patients était de type caucasien.

Les caractéristiques des patients avant l'inclusion sont détaillées tableau II.

	<b>Erenumab (70 ou 140 mg)</b>		<b>Topiramate (50 ou 100mg/j)</b>		<b>Total</b>	
<b>Nombre de participants de base</b>	388 *		388		776	
<b>Age moyen</b>	40,8		40,7		40,7	
<b>Sexe Femmes</b>	331	85,3%	335	86,3%	666	85,8%
<b>Hommes</b>	57	14,7%	53	13,7%	110	14,2%
<b>Nombre moyen de migraines avant l'entrée dans l'étude</b>						
<b>&lt; 4 jours</b>	2	0,5%	0	0,0%	2	0,3%
<b>4 à 7 jours</b>	94	24,2%	92	23,7%	186	24,0%
<b>8 à 15 jours</b>	248	63,8%	254	65,5%	502	64,7%
<b>&gt; 15 jours</b>	43	11,1%	42	10,8%	85	11,0%
<b>Oubli</b>	1	0,3%	0	0,0%	1	0,3%
<b>Traitement médicamenteux utilisé</b>						
<b>Spécifique</b>	304	78,4%	320	82,5%	624	80,4%
<b>Non spécifique</b>	74	19,1%	58	14,9%	132	17,0%

Tableau II : Données des patients inclus dans l'étude DBTE<sup>19, 44</sup>

\* N initial = 389, mais un patient a fait partie d'une autre étude durant le DBTE

Une fois leur éligibilité prouvée, les patients ont été randomisés dans l'un des 2 bras de traitements ou de placebo des traitements (n = 389 pour l'érenumab et n = 388 pour le topiramate).

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la tolérance de l'anticorps monoclonal par rapport au topiramate à la dose la plus élevée tolérée. Cela a été évalué par le taux de personnes arrêtant le traitement en raison d'EI durant la période en double aveugle de l'étude.

L'objectif secondaire était d'évaluer l'effet de l'érenumab par rapport au topiramate sur la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 50% de leur migraine par rapport à la valeur initiale (sur la période des 3 derniers mois de l'étude).

Deux autres objectifs supplémentaires étaient étudiés dans cette étude.

Objectif supplémentaire numéro 1 : mesure de la proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 5 points au test d'impact sur les maux de tête (HIT-6), de la période avant l'entrée dans l'étude jusqu'à la semaine 24.

L'outil de mesure HIT-6 est le plus important des PRO après l'agenda. Il mesure l'impact des crises et l'impact global.

Rappelons que le HIT-6 mesure :

- la fréquence et l'intensité de la douleur,
- les maux de tête limitant les activités quotidiennes (ménagères, professionnelles, sociales et scolaires),
- le désir de s'allonger lorsque les maux de tête se font ressentir,
- la sensation de fatigue trop importante pour travailler ou faire des activités quotidiennes à cause des maux de tête,
- sentiment de « ras-le-bol » ou être irritable à cause des migraines,
- la limitation à se concentrer ou à travailler sur les activités quotidiennes.

Il s'agit d'une échelle en 5 points : « jamais », « rarement », « parfois », « très souvent », « toujours ».

Comme vu dans l'annexe, en fonction de la réponse, des points sont attribués aux questions. En additionnant les points, le score total HIT-6 varie de 36 à 78. Ces scores sont classés en 4 niveaux :

- peu ou pas d'impact (< 49)
- un certain impact (50 - 55)
- un impact substantiel (56 - 59)
- un impact sévère (60 - 78).

Objectif supplémentaire numéro 2 : proportion de patients ayant obtenu une augmentation d'au moins 5 points au question SF-36.

Rappelons que ce questionnaire est un instrument utilisé pour mesurer la qualité de vie liée à la santé chez les sujets sains et chez les patients atteints de maladies aiguës et chroniques.

Il y a 8 sous-échelles notées individuellement :

- fonctionnement physique,
- rôle physique,
- douleur corporelle,
- santé générale,
- vitalité,
- fonctionnement social,
- rôle émotionnel,
- santé mentale.

Ces sous échelles sont catégorisées en 2 scores récapitulatifs globaux

→ résumé de la composante physique (PCS),

→ résumé de la composante mentale (MCS).

Pour le topiramate, l'étude a commencé par une phase de titration du médicament d'une durée de 6 semaines pour atteindre la dose quotidienne recommandée de 100mg comme suit : 25 mg/j pendant la première semaine de traitement, puis augmentation par palier de 25 mg pour atteindre la dose de 100 mg. La phase d'entretien a suivi pendant 18 semaines.

Pour l'érenumab, la dose a été déterminée individuellement par l'investigateur : 70 mg ou 140 mg. Si le patient recevant une dose de 70 mg avait une réponse insuffisante, l'augmentation de la dose à 140 mg pouvait être envisagée.

Durant toute la phase du DBTE (de la semaine 0 à 24), les doses de traitement n'ont jamais diminué. Après cette période ou si le patient avait arrêté son traitement durant l'étude, une phase d'arrêt progressif en double aveugle d'une semaine a suivi pour assurer une titration à la baisse du topiramate.

L'évaluation finale a eu lieu à la fin des 24 semaines. Puis une visite de suivi 4 semaines après l'évaluation finale a eu lieu pour surveiller l'innocuité du traitement.



Le processus de l'étude est détaillé figure 22.

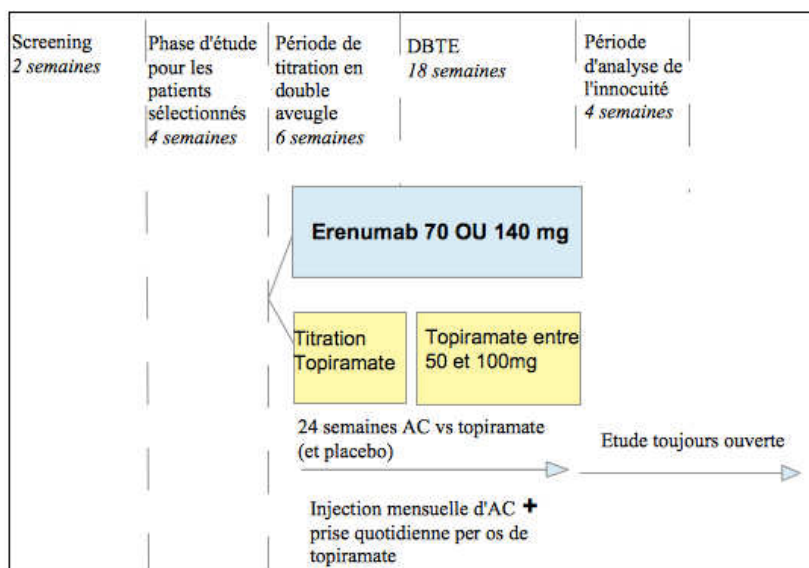


Figure 22 : Méthodologie de l'étude HER-MES - Schéma inspiré d'une capture d'écran faite lors de présentation de l'EAN 2021

Les résultats de l'étude pour l'objectif principal sont :

- 41 patients sur 388 des sujets sous l'érenumab soit 10,6% ont rencontré des effets secondaires,
- 151 patients sur 388 des sujets sous topiramate soit 38,9% ont rencontré des effets secondaires.

Les effets secondaires principaux de l'érenumab sont : vertiges, douleurs abdominales, constipation ou diarrhée, nausée et fatigue.

Les résultats de l'étude pour l'objectif secondaire sont :

- 215 des patients sous érenumab ont constaté une baisse d'au moins 50% de leurs crises migraineuses par rapport à la valeur initiale (soit 55,4%),
- 121 des patients sous topiramate ont constaté une baisse d'au moins 50% de leurs crises migraineuses par rapport à la valeur initiale (soit 31,2%).

Les résultats de l'étude pour l'objectif supplémentaire numéro 1 sont :

- chez 280 patients sous érenumab, la diminution de l'impact de leurs migraines sur leur vie quotidienne fut significative (soit 72,2% ; - 10,9 points),
- chez 209 patients sous topiramate, la diminution de l'impact de leurs migraines sur leur vie quotidienne fut également significative (soit 53,9% ; - 7,72 points).

Les résultats de l'étude pour l'objectif supplémentaire numéro 2 sont :

- pour les patients sous érénumab :
  - PCS amélioré chez 185 patients (soit 47,7%),
  - MCS amélioré chez 98 patients (soit 25,3%),
- pour les patients sous topiramate :
  - PCS amélioré chez 145 patients (soit 37,4%),
  - MCS amélioré chez 65 patients (soit 16,8%).

### **Etude LIBERTY**

Un autre étude nommée LIBERTY a été réalisée sur l'érénumab. Elle a été réalisée dans 16 pays chez des patients (n = 246) souffrant de migraines épisodiques avec ou sans aura depuis au moins 12 mois. Il avait en moyenne 4 à 14 jours de migraines par mois durant les 3 mois précédant l'étude. Ils avaient été traités sans succès avec entre 2 et 4 traitements prophylactiques (tels que propranolol/métoprolol, topiramate, flunarizine, valproate/divalproex, amitriptyline, venlafaxine, lisinopril ou candésartan).<sup>45</sup>

Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients obtenant une réduction de 50% ou plus du nombre de migraines par mois.

Les objectifs secondaires étaient :

- variation du nombre de jours de migraines/mois,
- changement dans les scores « impact sur la vie quotidienne » (AE) et « déficience physique » (PI) du journal d'impact sur la fonction physique de la migraine ( « *the migraine physical function impact diary* » MPFID) diminution d'au moins 5 points,
- changement de score du HIT-6, diminution d'au moins 5 points,
- changement du score WPAI,

Tous ces critères ont été évalués entre le moment de l'inclusion et au 3<sup>ème</sup> mois de la période de traitement en DBTE. L'évolution de l'impact du traitement sur la migraine a été évaluée quotidienne à l'aide d'un agenda électronique que le patient devait compléter pour les dernières 24h.

Rappelons que le MPFID est un questionnaire à 13 items. Les patients doivent répondre en utilisant une échelle à 5 points allant de « sans aucune difficulté » à « incapable de faire » et également allant de « jamais » à « tout le temps ».

Les scores ont été rapportés à une échelle entre 0 et 100 (du fardeau du moins au plus important).

Pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité du traitement, les effets indésirables ont été enregistrés et des examens physiques réalisés.

Le processus de l'étude est détaillé figure 23.

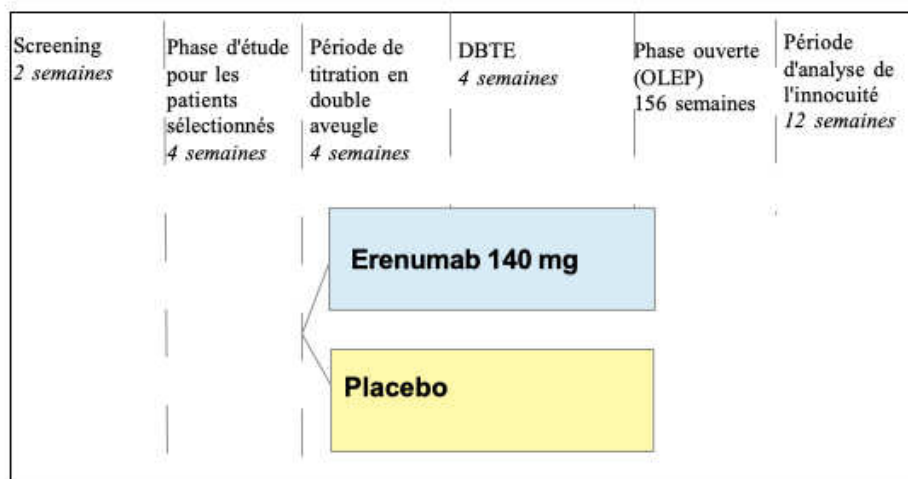


Figure 23 : Méthodologie de l'étude LIBERTY<sup>45</sup>

Entre le 20 mars et le 27 octobre 2017, ces 246 patients ont été randomisés : 121 patients ont été dans le groupe érenumab et 125 dans le groupe placebo.

Sur ces patients, 39% avaient déjà essayé sans succès 2 traitements prophylactiques, 38% en avaient essayé 3 et 23% en avaient essayé 4.

A la fin de ces 12 semaines en double aveugle, 36% du groupe érenumab ont eu une réduction de 50% ou plus du nombre mensuel de migraines par rapport à leur inclusion. Tandis que dans le groupe placebo, la réduction a été constatée pour seulement 17% des patients.

Tous les critères secondaires ont été atteints.

Les résultats de l'étude sur la variation des points au questionnaires MPFID sont résumés tableau III.

	Érenumab	Placebo
MPFID-PI	- 1,9 par rapport à l'inclusion	+ 1,6 par rapport à l'inclusion
MPFID-AE	- 3,4 par rapport à l'inclusion	+ 0,6 par rapport à l'inclusion

Tableau III : Résultats au questionnaire MPFID de l'étude LIBERTY<sup>45</sup>

Les résultats de l'étude sur la variation du score HIT-6 sont présentés figure 24. A la semaine 12, 46,2% des patients du groupe érenumab ont présenté une réduction d'au moins 5 points au score HIT-6 contre 26,6% du groupe placebo.

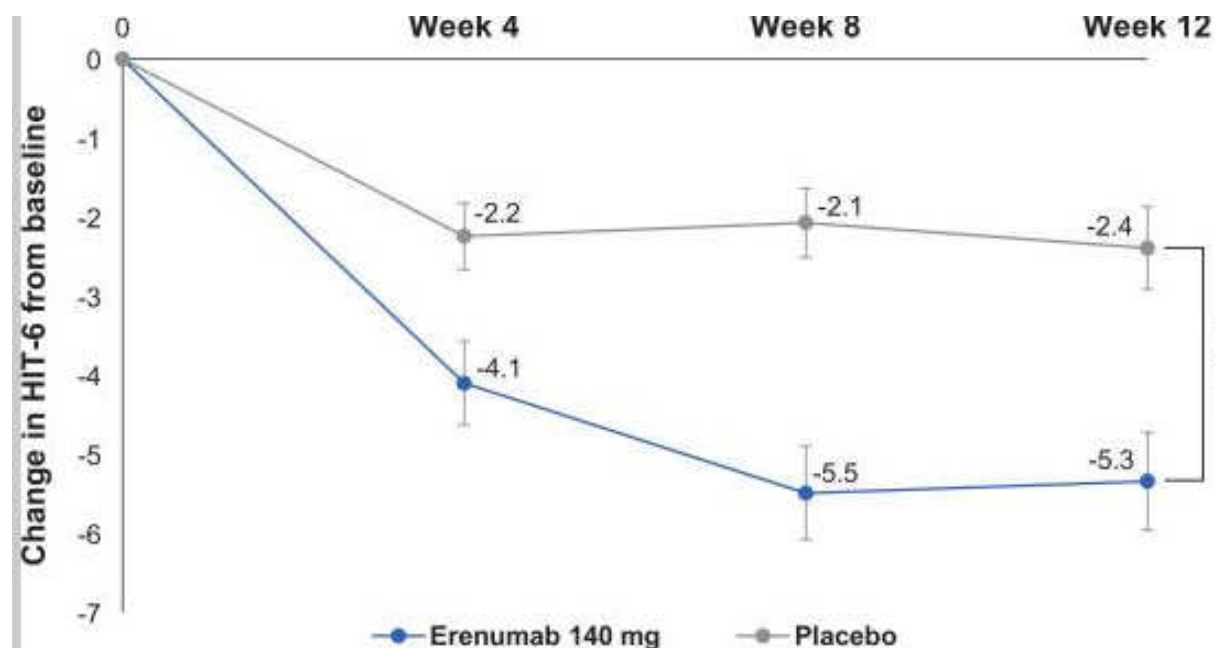


Figure 24 : Variation du score HIT-6 depuis la date d'inclusion (semaines 4, 8 et 12) <sup>45</sup>

Pour le score WPAI, il était basé seulement sur les patients qui travaillaient. Cet AC monoclonal a apporté une amélioration significative de 3 paramètres évalués avec le WPAI. Ces améliorations ont été observées dans les pourcentages d'incapacité à aller au travail due à un problème de santé, d'incapacité à réaliser toutes les missions au travail due à un problème de santé et d'incapacité à participer aux activités quotidiennes due à un problème de santé.

Enfin, l'effet indésirable le plus fréquent était la douleur au point d'injection. Celui-ci s'est produit chez 6% des patients des 2 groupes réunis. <sup>45</sup>

(b) Galcanézumab <sup>46</sup>

Le galcanézumab (EMGALITY®) est un anticorps monoclonal dirigé contre le peptide lié au gène de la calcitonine (anti-CGRP). L'essai multicentrique CONQUER était randomisé, en double aveugle, contre placebo. Actuellement en phase IIIb, il a été ouvert dans 64 sites (hôpitaux, cliniques ou centres de recherche) de 12 pays (France, Belgique, Canada, République Tchèque, Allemagne, Hongrie, Japon, Pays-Bas, Corée du Sud, Espagne, Royaume Uni et États-Unis).

Les sujets inclus étaient âgés de 18 à 75 ans et présentaient une migraine épisodique ou chronique, avec un début des crises avant 50 ans. Entre 2 et 4 traitements préventifs qui leur avaient été proposés étaient des échecs au cours des 10 dernières années en raison d'un manque d'efficacité ou de tolérance.

Les patients étaient randomisés en de 1:1 pour recevoir soit un placebo soit du galcanézumab 120 mg par mois (avec une dose charge de  $2 \times 120$  mg) pendant 3 mois.

A la fin de la période de masquage en double aveugle, les patients ayant eu du placebo ont pu recevoir 240 mg de galcanézumab (dose charge pour commencer le traitement préventif). La randomisation a été faite par un séquençage aléatoire réalisé informatiquement. Le critère d'évaluation de l'essai était la variation moyenne globale du nombre de migraines mensuelles par rapport à la valeur initiale au cours des 3 mois.

Entre le 10 septembre 2018 et le 21 mars 2019, 462 participants souffrant de migraines (58% épisodiques ou 42% chroniques) ont été randomisés et ont reçu au moins une injection de placebo ( $n = 230$ ) ou du traitement à l'étude ( $n = 232$ ).

Les patients ayant reçu le galcanézumab ont présenté une diminution significative du nombre de jours de migraines par rapport au groupe placebo durant la période de 3 mois de l'essai : 4,1 jours de migraines par mois en moyenne en moins par rapport à la date de leur inclusion (soit 13,4 jours de migraines mensuelles) contre 1,0 jours de moins pour le groupe placebo.

Le nombre et les types d'effets indésirables répertoriés durant l'essai pour les personnes des 2 groupes étaient similaires.

Plus de la moitié (53%) des patients sous placebo ( $n = 230$ ) ont signalé des effets secondaires au traitement et 51% des patients traités par galcanézumab ( $n = 232$ ) ont rapporté des événements indésirables (tels que douleur, rougeur, démangeaisons, hématomes ou gonflement au point d'injection).

(c) Frémanézumab <sup>47,48</sup>

Tout comme le galcanézumab, le frémanézumab (AJOVY®) cible directement le CGRP. Une étude nommée FOCUS a permis d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance au long terme du frémanézumab administré à un rythme mensuel ou trimestriel.

Différents points ont été analysés comme les jours de céphalées avec une intensité au moins modérée, les jours de prise de traitements de crise, les jours de photophobie/phonophobie, les jours de nausées et vomissements puis le score d'incapacité.

L'étude a également été réalisée en double aveugle sur une période de 12 semaines. Pour le groupe placebo, ils ont reçu 3 injections de 1,5 mL en sous-cutané à J0, J28 et J56.

Pour le groupe avec le frémanézumab en injection trimestrielle, les patients avec des migraines chroniques ou épisodiques ont reçu 675 mg (3 × 225 mg) de frémanézumab à J0 puis 1,5 mL d'une solution de placebo à J28 et J56.

Tandis que le groupe avec le traitement en mensuel, les patients avec des migraines chroniques ont reçu la dose charge de 3 injections à J0 puis 1 dose à J28 et à J56.

Puis les patients avec des migraines épisodiques ont reçu à chaque fois une seule injection, sans dose charge.

Une phase ouverte de 12 semaines a suivi, avec une injection mensuelle de 225 mg de frémanézumab.

Sur les 807 patients qui ont terminé la période en double aveugle de 12 semaines et qui sont entrés dans la deuxième phase, seulement 772 ont été jusqu'au bout de l'étude.

Les résultats sont détaillés dans le tableau IV.

	<b>Placebo</b>	<b>Frémanézumab trimestriel</b>	<b>Frémanézumab mensuel</b>
Diminution du nombre de jours avec migraines/mois	- 4,7	- 5,1	- 5,5
Diminution des jours mensuels de céphalées d'intensité au moins modérée	- 4,5	- 4,8	- 5,2
Diminution de prises de traitements de crise	- 4,3	- 4,9	- 4,8
Diminution des jours avec photophobie/phonophobie	-3,1	- 3,4	- 4,0
Diminution des jours avec nausées et vomissements	- 2,3	- 3,1	- 3,0
Réduction d'au moins 50% des crises	38%	45%	46%
Réduction d'au moins 75% des crises	16%	15%	20%

Tableau IV : Résultats de l'étude FOCUS sur le frémanézumab <sup>47,48</sup>

Actuellement, les anticorps monoclonaux ne sont pas remboursés par la sécurité sociale française. La position de l'IHS concernant le remboursement se limite à des études d'efficacité contre placebo. Si le patient a un échec antérieur de plus de 2 traitements de fond (inefficacité, intolérance ou contre-indication), les résultats sont sans considération évidente pour les ME et avec considération évidente pour les MC. Rappelons que ce qui différencie les MC des ME sont le nombre et la durée des crises migraineuses : la migraine chronique apparaît plus de 15 jours par mois et plus de 4 heures par jour en l'absence de traitement, depuis plus de 3 mois.

Après avoir analysé les différentes études sur ces AC monoclonaux, les avis de la commission de transparence de la HAS sont plus mitigés. Des études complémentaires sont demandées notamment en comparaison directe avec un traitement de fond existant.

Pour plus de 8 jours de migraines par mois (ME haute fréquence au seuil de 8 et MC), le retentissement des anticorps monoclonaux est sans considération sur le nombre de crises migraineuses.

Pour plus de 2 traitements de fond en échec (inefficacité, intolérance), le retentissement est sans considération évidente non plus. <sup>19</sup>

L'étude HER-MES qui est rappelons-le, versus topiramate permettra peut-être d'aider la commission de transparence à donner un avis favorable au remboursement de ces AC monoclonaux.

*ii. La toxine botulique A (OnabotulinumtoxinA) <sup>19, 49, 50, 51</sup>*

Le traitement par la toxine botulique A a obtenu une AMM en France le 9 juin 2021 pour le traitement de la migraine. Dans de nombreux pays, l'utilisation de ce traitement a montré des effets bénéfiques sur la prise en charge des migraines. En effet, 2 larges études multicentriques de phase IV (études REPOSE et COMPEL) ont montré l'efficacité et la bonne tolérance de la toxine botulique A pour traiter les migraines chroniques (le seul traitement pour les MC qu'il y ait abus médicamenteux ou non). La toxine botulique est utilisée depuis longtemps et présente peu d'effets indésirables dans ce contexte.

Il existe pour l'instant 2 hypothèses autour de son mécanisme d'action :

- Lorsque la toxine botulique est appliquée au voisinage des sutures du crâne, celle-ci est transportée de manière rétrograde vers des fibres nociceptives méningées sous-jacentes, <sup>51</sup>
- La diminution du message nociceptif périphérique induite par la toxine entraîne une diminution de la sensibilisation centrale et donc une fréquence moindre des migraines. <sup>51</sup>

D'après les études PREEMPT 1 et 2, il y a une diminution moyenne de 8-9 jours de migraines par mois. <sup>52</sup>

Ce médicament est utilisé depuis 2008 au CHU de Limoges pour les patients souffrant de migraines et résistant aux traitements disponibles sur le marché. Ce médicament était utilisé dans le contexte d'un essai clinique, sur la base d'études réalisées aux États-Unis. La toxine botulique A est approuvée dans de nombreux pays et avec un niveau de preuve élevé ainsi qu'une bonne tolérance.

Il s'injecte sous la peau, au-dessus des sourcils, des tempes et des cervicales. Elle permet de détendre les muscles de la face et de soulager la migraine. <sup>53</sup>

Les sites d'injection sont schématisés figure 25.



En France, des chercheurs du CHU d'Amiens-Picardie ont passé en revue 17 études sur le sujet de la toxine botulique.

Sur 3 646 patients impliqués dans ces 17 études, 86% d'entre eux étaient des femmes et 43% avaient des CCQ. Une étude comparative a été réalisée entre des patients recevant le traitement ou un placebo. Quinze à 20 injections étaient administrées une fois par trimestre.

Après 3 mois de traitement, des premiers résultats ont montré :

- une diminution de 60% des crises chez les patients ayant des CCQ (par rapport à ceux ayant reçu du placebo),
- Peu d'effets indésirables (faiblesse musculaire, diplopie, douleurs au cou),
- Une qualité de vie améliorée par la réduction de leurs douleurs, de leur anxiété et de leurs symptômes dépressifs.

Donc depuis le 9 juin 2021, la toxine botulique de type A est disponible en France et remboursée. L'administration doit respecter un protocole précis connu par l'opérateur d'au moins 31 injections. C'est pourquoi, ces injections doivent être réalisées en milieu hospitalier par un neurologue ou un chirurgien plasticien spécialisé dans la toxine botulique et connaissant le protocole PREEMPT.

Certaines études montrent l'avantage de l'association avec les anticorps anti-CGRP. La toxine botulique doit être injectée selon les protocoles PREEMPT 1 et 2, COMPEL, FORWARD et REPOSE, c'est-à-dire en 31 points d'injection.

Les modes d'action des 2 traitements de fond étant différents, leurs effets seraient synergiques sur la réduction du nombre de jours avec migraines.

Une revue rétrospective monocentrique de patients consécutifs, a permis d'analyser les effets des 2 médicaments sur le nombre de jours avec migraine, leur intensité, le score MIDAS et la tolérance des traitements. <sup>19, 54</sup>

Il faut respecter le fait que le patient ait des migraines chroniques et le schéma suivant : 2 séances de toxine botulique ainsi que 1 séance d'injection d'anticorps anti-CGRP.

Plus de 300 dossiers ont été initialement retenus. Des patients ont été exclus pour différentes raisons :

- L'éligibilité au traitement n'était pas prouvée pour 20 patients car ils avaient soit :
  - reçu moins de 2 séances antérieures à l'étude d'injection de toxine botulique,
  - reçu des AC monoclonaux avant la toxine botulique,

- reçu la combinaison des 2 traitements,
- arrêté les injections des AC monoclonaux.
- Les 2 séances de toxine botulique n'avaient pas eu lieu avant l'administration des AC monoclonaux pour 17 patients,
- Pour diverses raisons pour 6 patients.

La cohorte a donc été réalisée sur 257 patients (selon les recommandations de la HAS). Des patients ont été exclus (n = 85) pour 2 raisons : moins de 4 migraines par mois et avec peu d'impact sur la vie quotidienne (MIDAS < 11 ou HIT-6 < 50). L'étude a donc été réalisé sur 172 patients.

Très peu d'effets indésirables liés à l'association des 2 traitements ont été déclarés pour les patients ayant eu des injections de toxine botulique de type A depuis longtemps.

Au niveau de la tolérance, pour 25% des patients il y a eu un arrêt des injections d'anticorps monoclonaux à cause des effets indésirables (la constipation est le plus connu). Aux États-Unis, 42% des patients ont arrêté l'étude à cause du non-remboursement des traitements.

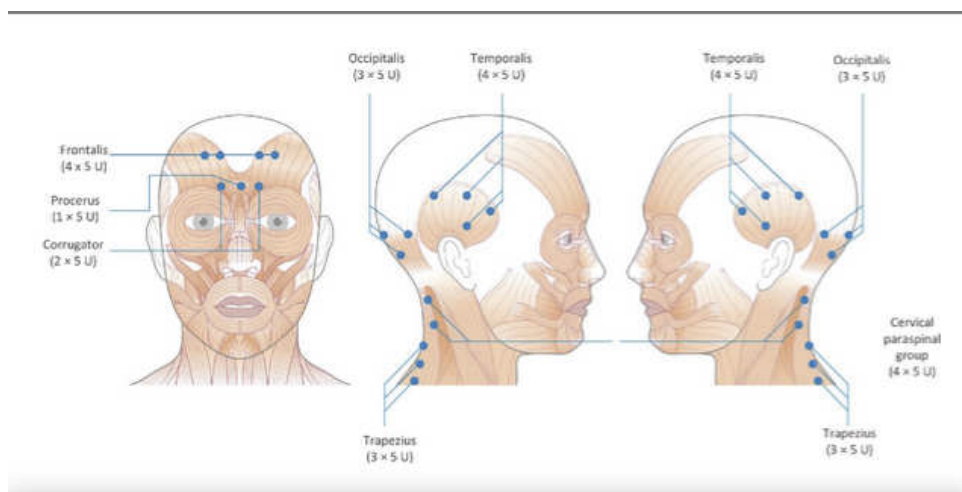


Figure 25 : 31 sites d'injection selon le protocole PREEMPT<sup>55</sup>

L'association de la toxine botulique avec les anticorps montre un gain de 4 jours mensuels sans migraine en plus des 9 jours juste avec la toxine A.

Selon l'outil de mesure MIDAS, cette association assure une diminution de 8 à 10 points sur le questionnaire. Pour 42% des patients, c'est une diminution de 5 points d'absentéisme au travail lié à la pathologie.<sup>19</sup>

Ils sont antagonistes du récepteur de la CGRP. Ils ont déjà une AMM en France. Ils étaient prescrits pour les patientes avec des migraines menstruelles. Mais on a décelé une augmentation des transaminases dans le sang des patients. Leur étude de phase III avait donc été stoppée. Les triptans avaient donc pris le dessus pour les traitements de crise. <sup>56</sup>

Ces médicaments sont utilisés comme traitement de fond et de crises.

Ils sont similaires aux AC monoclonaux, mais ce qui les différencie est le temps de demi-vie.

Les nouveaux gepants sont utilisés chez les patients à risque vasculaire (migraine de la personne âgée, ATCD neurologique ou cardio-vasculaire). A la différence des triptans, ils n'ont pas d'effets vasculaires.

Sur les 6 gépants qui étaient en étude de développement, seuls 3 ont pu poursuivre leurs évaluations et sont actuellement en phase 3 ou 4 à cause de leur impact sur les enzymes hépatiques : <sup>19, 56</sup>

- Ubrogéant (traitement de crise), actuellement en phase 3 <sup>57</sup>
- Atogéant (traitement préventif), actuellement en phase 3 <sup>58</sup>
- Rimegéant (traitement de crise), actuellement en phase 3 <sup>59</sup>

Un essai clinique du nom de ADVANCE mené à double insu contre placebo a montré l'efficacité de l'atogéant. L'étude a été réalisée sur 910 patients souffrant de migraines épisodiques sévères (entre 4 et 14 crises par mois).

Ces patients ont été répartis en 4 groupes :

- Groupe 1 : dose unique quotidienne de 10 mg,
- Groupe 2 : dose unique quotidienne de 30 mg,
- Groupe 3 : dose unique quotidienne de 60 mg,
- Groupe 4 : placebo.

Dans les 4 groupes, le nombre moyen de jours avec migraine était entre 7,5 et 7,9 jours.

La qualité de vie, le nombre de jours passés avec des maux de tête ont été évalués au cours de l'étude grâce à l'aide de scores obtenus sur un journal de bord spécifique évaluant la gêne quotidienne.

Seulement 873 patients sont allés jusqu'au bout de l'étude. Il a été observé une réduction moyenne de 3 jours de migraines sur la durée de l'étude (3 mois).

Les résultats de l'étude selon les groupes sont détaillés tableau V.

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
- 3,7 JM	- 3,9 JM	- 4,2 JM	-2,5 JM

Tableau V : Résultats de l'étude ADVANCE sur l'atogépant<sup>60</sup>

Pour la qualité de vie, les résultats ont suivi la même tendance que le nombre de jours avec migraine.

Certains effets indésirables ont été détectés au cours de l'étude comme la constipation (6,9 à 7,7% selon la dose) et des nausées (4,4 à 6,1% selon la dose également).<sup>60</sup>

#### iv. Les ditans<sup>19, 42</sup>

Cette classe de médicaments sont des antagonistes du récepteur 5-HT<sub>1F</sub> (récepteur à la sérotonine différent des triptans). Ils sont à prendre *per os*, utilisés dans le traitement des crises. Ils traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour agir sur le système nerveux central. Comme la classe citée précédemment, ils n'ont pas d'effets vasoconstricteurs à la différence des triptans. Cependant, ils peuvent avoir un effet sédatif. Il faudra donc faire attention à la conduite automobile et aux activités nécessitant une vigilance du patient. Leur effet sédatif pourra perdurer pendant 8 heures. Ces candidats-médicaments pourraient présenter un intérêt pour les patients qui ont des migraines en fin de journée et qui ont du mal à s'endormir à cause de celles-ci.

Aucun ditan n'est actuellement reconnu pour l'usage humain. Un candidat médicament de cette classe est en cours d'étude de phase III.<sup>61</sup>

#### v. La voie du peptide activant l'adénylate-cyclase hypophysaire (PACAP)<sup>19, 62</sup>

Ce PACAP est présent dans les zones impliquées dans la physiopathologie de la migraine : ganglion trijumeau, noyau caudé, dure-mère et vaisseaux méningés, tout comme la CGRP.

Il existe des anticorps anti-PACAP directs et des anticorps anti récepteurs PACAP.

Le PACAP peut provoquer des crises de migraine chez le patient via une voie dépendante de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Une accumulation intracellulaire d'AMPc entrainerait une crise de migraine.<sup>62</sup>

vi. *Le palmitoyl éthanol amide(PEA)* <sup>63</sup>

C'est une substance endocannabinoïde produite de manière endogène par notre corps. Elle présente un effet anti-nociceptif par le biais de récepteurs et non récepteurs au niveau de différents sites cellulaires et tissulaires.

Une étude en simple aveugle a été menée pour montrer l'innocuité et l'efficacité du PEA à 1 200mg/j pendant 90 jours chez des patients souffrant de migraines avec aura (MA) traités avec des AINS.

Vingt patients, avec 8 hommes (âgés de 33 à 56 ans) et 12 femmes (âgées de 19 à 61 ans) avec MA admis selon les critères de l'IHS ont été réévalués tous les 30 jours pendant une durée totale de 90 jours.

L'administration concomitante de PEA avec des AINS a induit un soulagement significatif de la douleur et dépendante du temps. Ces effets ont été mis en évidence à partir du 2<sup>ème</sup> mois de traitement et jusqu'à la fin de l'étude.

Les résultats de cette étude sont présentés dans les figures 26 et 27.

	Attacks/month Male	Attacks/month Female	Days of pain/attack male	Days of pain/attack female	Ibuprofen (mg/day)	Diclofenac (mg/day)
T0	2.9 ± 0.4	3.3 ± 0.8	2.85 ± 0.4	2.22 ± 0.6	1200	100
T3	1.5 ± 0.5	2.4 ± 1.1	1.5 ± 0.6	1.1 ± 0.3	600	50

Figure 26 : Les effets de la prise de PEA à T0 et T3 associés à la consommation d'AINS <sup>63</sup>

Crises mensuelles chez les hommes, les femmes/le nombre de jours avec des douleurs par crises chez les hommes et les femmes/ posologie ibuprofène, diclofénac

Sex	T1	P-value	T2	P-value	T3	P-value
Male	7.5 ± 1.1	0.06976	6.5 ± 1.6	0.01189	5.3 ± 2.5	0.0066
Female	7.9 ± 0.8	1	7.3 ± 1.1	0.006412	6.3 ± 2.5	0.01473

Figure 27 : Les effets de la prise de PEA aux 3 trimestres mesurés sur une échelle visuelle analogique <sup>63</sup>

Il faudra d'autres études complémentaires et plus approfondies pour montrer la véritable efficacité du PEA sur les douleurs chroniques dont les migraines font parties.

#### 4. Les recommandations pour traiter la migraine

Quel que soit le type de traitements de crise, il est recommandé de le prendre dès le début de la crise. Si la prise est différée, cela pourrait avoir un impact sur l'efficacité du traitement. Le patient ne sera pas totalement soulagé, on verra une augmentation du risque de récurrence de crises et d'intolérance, et cela prolongera le handicap lié à la crise. <sup>64</sup>

Jusqu'à présent, pour le traitement de fond, aucun médicament n'a démontré une efficacité supérieure par rapport aux autres. Le choix du traitement dépendra donc de la balance bénéfices/ risques.

Depuis les études faites sur les anticorps monoclonaux, leur efficacité a montré une amélioration du nombre de crises. Cependant, du fait de leur non-remboursement actuel, les migraineux qui n'ont pas les moyens financiers de dépenser environ 250€ par mois dans un traitement de fond sont pénalisés.

Il existe également d'autres traitements non médicamenteux pour soulager les migraines :

- La relaxation,
- *Le biofeedback* (ou biorétroaction) qui est une application de la psychophysiologie. C'est une science de l'interaction « corps-esprit », cela permet donc de « contrôler » mentalement les changements liés au stress pour éviter que celui-ci ne s'installe, <sup>65</sup>
- Les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress.

## IV. Le cas particulier de la femme <sup>66</sup>

### 1. Faut-il anticiper la grossesse ?

Chez 60 à 70% des patientes, les migraines s'améliorent au cours de la grossesse. Ceci est dû à l'augmentation du taux d'œstrogène dans le sang et à leur stabilisation. Ceci aura donc une action protectrice sur les vaisseaux. <sup>66</sup>

Ce pourcentage concerne surtout les femmes souffrant de migraines cataméniales (survenant au moment des règles).

Cependant, le reste des femmes migraineuses continue à souffrir de leurs migraines pendant leur grossesse et certaines parlent d'aggravation.

Au cours du premier trimestre de grossesse, malgré le fait que le taux d'œstrogène soit au plus haut, certaines femmes peuvent avoir une première crise de migraine. Le plus souvent il s'agit d'une migraine avec aura.

Chez une patiente migraineuse prenant un traitement de fond, il faudra si possible planifier la grossesse. Certains médicaments peuvent comporter des risques pour le développement de l'embryon. Il faudra donc les interrompre en amont de la grossesse et dans l'idéal avant la conception.

Si le traitement de fond est indispensable pour la patiente, son médecin pourra lui prescrire un médicament compatible avec sa grossesse (ex : propranolol, métoprolol, amitriptyline, venlafaxine).

Que la patiente soit sous un traitement de fond pour la migraine ou pas, il faudra toujours être vigilant pour éviter les facteurs de risques qui peuvent déclencher une migraine. Il faudra s'assurer que la patiente ait un sommeil suffisant, qu'elle prenne des repas équilibrés et à heures régulières, qu'elle s'hydrate suffisamment et qu'elle pratique une activité physique régulière.

Généralement, la femme enceinte présentera des céphalées primaires avec ou sans aura de type migraine et plus rarement des céphalées de tension. Elles seront moins présentes durant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres.

Lorsque la future maman se présente aux urgences avec des céphalées, il faudra faire un diagnostic différentiel pour exclure un état de pré-éclampsie. Cette pathologie

concerne entre 2 et 8% des grossesses. Elle se définit par une HTA gravidique et une protéinurie > 0,3 g/24h après 20 semaines d'aménorrhée et jusqu'à une semaine après l'accouchement.

Les maux de tête sont un symptôme fréquent, il est généralement difficile de les différencier d'une migraine car dans 50% des cas, la douleur est pulsatile et associée à des prodromes comme des nausées, des vomissements (50%) et/ou une photophobie (20%).

Il existe d'autres risques pour la femme enceinte qui se manifeste par des céphalées plus ou moins spécifiques comme l'AVC, les hémorragies cérébrales, la thrombose veineuse cérébrale, le *reversible cerebral vasoconstriction syndrome* (RCVS) aussi appelé le syndrome de Call-Fleming. Il faudra donc veiller à faire des examens pour savoir s'il s'agit d'une migraine ou bien d'un signe clinique d'une urgence.<sup>67</sup>

Lors de crises sévères, celles-ci doivent être traitées car leurs répétitions peuvent exposer le fœtus à une situation dangereuse.

## 2. Traiter la migraine pendant une grossesse<sup>66,69,70</sup>

Le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) reste le site de références pour les traitements autorisés ou non pendant la grossesse. ([www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr))

### 1. Les traitements de crise

Lors de la survenue de crise, la prise ponctuelle de paracétamol sera autorisée pendant toute la durée de la grossesse.

A partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée), la prise même ponctuelle d'AINS sera contre-indiquée.

Les AINS auront un risque de constriction du canal artériel et pourront conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale *in utero*.

De plus, il y aura un risque également pour la mère. La prise d'AINS au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse exposera la mère à un risque d'allongement du temps de saignement. Ce risque peut également toucher l'enfant.

Dès le 2<sup>ème</sup> trimestre, les AINS peuvent toucher les reins du fœtus. Cela pourra conduire à une insuffisance rénale du nourrisson. Ces risques seront d'autant plus



importants si la prise d'AINS est prolongée et proche du terme.

Avant ce délai, durant les deux premiers trimestres la patiente pourra soigner ses douleurs en prenant de façon ponctuelle des AINS ou de l'aspirine.

Parmi les triptans, d'après le CRAT, l'utilisation ponctuelle de sumatriptan est admise. Ses données de pharmacovigilance sont robustes et rassurantes. Il faudra que la prise soit indispensable.<sup>70</sup>

Les premières études sur l'animal montraient qu'il y avait un effet tératogène (risque de malformation). Cependant, des études nord-américaine, norvégienne, et suédoise ont montré l'absence d'augmentation de risque de malformation congénitale chez la femme enceinte ayant pris du sumatriptan pour soigner ses crises de migraine.

Si la prise des autres traitements pour soigner la migraine reste un échec, la patiente enceinte pourra donc prendre ce triptan, quel que soit le trimestre de sa grossesse.

La forme en spray nasal est à privilégier chez la femme enceinte.

En cas d'échec du sumatriptan, 3 autres triptans sont autorisés pour la femme enceinte :

- rizatriptan (MAXALT®)
- élétriptan (RELPAX®)
- zolmitriptan (ZOMIG®)

Les données de pharmacovigilance pour les autres triptans (naratriptan, frovatriptan et almotriptan) ne sont pas suffisantes pour autoriser leur utilisation même ponctuelle pour soigner la crise migraineuse de la patiente enceinte.

Si la patiente présente des nausées et des vomissements, souvent plus importants pendant la crise de migraine, un traitement antiémétique pourra être prescrit, le métoclopramide 10mg en forme suppositoire ou sinon la doxylamine.

Les traitements autorisés pendant la grossesse en fonction des trimestres sont présentés figure 28.

Substances	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>e</sup> trimestre	3 <sup>e</sup> trimestre	Discussion
Paracétamol	✓	✓	✓	Aucune contre-indication connue
AINS	✓	✓	✗	Provoque fermeture précoce du canal artériel au 3 <sup>e</sup> trimestre et toxicité rénale
Opioides forts	✓	✓	✓	Risque de sevrage ou intoxication du nouveau-né si utilisé juste avant l'accouchement
Opioides faibles (codéine, tramadol)	✓	✓	✓	Idem que pour les opioides forts
Triptans	✓	✓	✓	Aucune contre-indication connue

Figure 28 : Les traitements de crise autorisés durant la grossesse. <sup>67</sup>

## 2. Les traitements de fond

L'évaluation de la nécessité d'un traitement de fond sera faite au cas par cas. Cela dépendra de la fréquence des crises et de leur soulagement par les traitements.

Il faudra privilégier les approches non médicamenteuses comme le *biofeed back* ou la relaxation.

Si celui-ci est jugé nécessaire, le traitement de fond sera choisi en priorité sur l'absence de risques pour le fœtus, puis en fonction de la tolérance de la patiente enceinte et des traitements déjà essayés dans le passé.

Les bêtabloquants comme le propranolol et le métoprolol peuvent être prescrits s'ils sont nécessaires pour la patiente. Il y aura une surveillance à effectuer sur le nouveau-né si sa mère prend un bêtabloquant jusqu'à l'accouchement. Il faudra surveiller la fréquence cardiaque et la glycémie du nourrisson pendant les 5 premiers jours de vie.

L'amitriptyline peut également être utilisée comme traitement de fond contre la migraine.

La venlafaxine peut elle aussi être utilisé comme traitement de fond chez la femme enceinte. Toutefois, ce médicament n'a pas d'AMM en France pour cette indication, bien qu'il ait une véritable efficacité sur la diminution du nombre de migraines mensuelles. <sup>19</sup>

Si ces médicaments sont un échec, le pizotifène (SANMIGRAN®) et l'oxétorone

(NOCERTONE®) peuvent être une alternative mais il faudra être vigilant et contacter le CRAT pour s'assurer l'innocuité chez la patiente considérée.

Les antiépileptiques (comme le topiramate) sont tératogènes. Ils seront donc contre-indiqués durant la grossesse.

La flunarizine (SIBELIUM®) peut également donner des malformations congénitales.

Le médecin devra choisir la posologie la plus faible possible en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Au fur et à mesure de la grossesse, le traitement de fond sera réévalué.

Lors du 3<sup>ème</sup> trimestre, il est fortement recommandé d'arrêter le traitement de fond. En effet, dans le cas de l'amitriptyline, il faudra arrêter le traitement un mois avant le terme pour éviter un syndrome de sevrage du nouveau-né. Il en est de même pour les bêtabloquants. Il faudra les arrêter 2-3 jours avant l'accouchement pour éviter une bradycardie chez le nouveau-né.

Aux États-Unis, une cohorte de grossesses s'étant déroulées entre 2011 et 2015 a été réalisée pour étudier les médicaments utilisés chez les patientes enceintes et migraineuses. Les objets de l'étude étaient des modèles d'ordonnances remplies avec des médicaments pour prévenir la migraine ou les traitements de crises. <sup>68</sup>

Sur 859 501 grossesses, 8 168 patientes avaient des migraines. Avant la grossesse, ces patientes étaient généralement soignées avec un triptan (43,2%), des opioïdes (26,7%), du paracétamol (26,2%), des antidépresseurs (24,9%), des antiépileptiques (18,6%) et des antihypertenseurs (12,3%).

Les triptans, antiépileptiques et les antidépresseurs ont fréquemment été arrêtés en début d'annonce de grossesse tandis que les antihypertenseurs ont été poursuivis pour certaines voire initiés dans certains cas. <sup>68</sup>

On a observé une diminution des prescriptions de médicaments traitement de fond et de crise) lors du premier trimestre de grossesse : 31,4% avant la grossesse à 14,7% au premier trimestre.

L'utilisation des médicaments de fond et de crise pendant la grossesse est complexe. C'est un domaine sous-étudié mais qui reste pertinent pour les résultats de la santé maternelle et du fœtus. <sup>68</sup>

Comme nous l'avons vu précédemment, une femme en âge de procréer qui souffre de migraines ne pourra les soigner qu'avec des  $\beta$ -bloquants et de l'amitriptyline à faible dose. Les autres traitements de fond sont tératogènes.

Une étude réalisée chez les femmes migraineuses en âge de procréer sous traitement préventif à base de toxine botulique A a été réalisée par la *Hull Headache Clinic*.

Son impact sur la grossesse n'est pas encore connu.

Les données d'efficacité du traitement ainsi que son innocuité ont été collectées pendant une durée de 9 ans.

La toxine a été administrée selon le protocole PREEMPT.

Au vu du manque de connaissances sur l'impact de la toxine sur la grossesse, chaque patiente a reçu des conseils sur la contraception et des informations sur l'effet inconnu de ce traitement sur la grossesse.

Les patientes devaient déclarer une grossesse pour évaluer la balance bénéfique/risque du traitement et sur sa poursuite. Si la patiente souhaitait continuer son traitement malgré la grossesse, elle devait signer une décharge.

Les données sur le mode d'accouchement, le poids à la naissance et les malformations congénitales ont été recueillies dans le contexte de l'étude.

Sur une période de 9 ans, 45 patientes ont signalé une grossesse sous leur traitement à base de toxine botulique A. Toutes les patientes avaient reçu ce traitement dans les 3 mois avant la date de conception.

Sur les 45, 32 patientes ont poursuivi le traitement pendant la grossesse, les 13 autres ont pris la décision de l'arrêter. Parmi les 32 grossesses sous traitement, une fausse couche a été déclarée. Sur les 31 autres grossesses, les bébés sont nés à terme, avec un poids normal et sans malformation congénitale.<sup>71</sup>

A ce jour, il existe peu d'études impliquant les femmes enceintes et les données actuelles concernent peu de patientes. Avec d'avantage d'études sur la femme en âge de procréer, des traitements non tératogènes pourraient aider à femme enceinte à traiter ses crises sans crainte pour son enfant.

### 3. Quels sont les risques après l'accouchement ?

Dans les jours qui suivent l'accouchement, nous observons une chute brutale du taux d'œstrogène dans le sang. Cela peut favoriser la survenue d'une crise de migraine. On observe également cette situation chez des patientes qui n'étaient pas migraineuses auparavant.

Une femme qui allaite aura moins de risques d'avoir des crises de migraines du fait que l'allaitement soit provoqué par des pics de prolactine dont la sécrétion est elle-même stimulée par l'œstrogène.

Au moment du retour de couches, la patiente peut être à nouveau sujette aux crises migraineuses comme avant sa grossesse.

Il faut savoir que les triptans sont excrétés dans le lait maternel. Il faudra donc évaluer au cas par cas la prise de triptans pendant les crises. Le sumatriptan et l'élétriptan ne passent qu'en faible quantité dans le lait maternel.<sup>70</sup>

La patiente pourra prendre du paracétamol aux doses thérapeutiques habituelles pour soigner les crises. Tandis que les AINS sont à éviter du fait de leur passage même faible, dans le lait maternel.

Selon le CRAT, tout comme pendant la grossesse, les bêtabloquants pourront être utilisés comme traitement de fond chez la femme allaitante.

La maman risque d'avoir une aggravation des crises du fait de son nouveau rythme de vie lié à l'arrivée de l'enfant avec des réveils nocturnes fréquents. Une fatigue risquera de s'installer, ce qui est propice à un déclenchement de migraines. Il faudra peut-être proposer à la maman, un allaitement mixte pour qu'elle puisse retrouver un sommeil suffisant.

#### 4. Lors de la ménopause, les migraines disparaissent-elles vraiment ?

La pré-ménopause est souvent une période difficile pour la patiente migraineuse du fait de la forte variation des hormones. Il y a un dérèglement des cycles menstruels, donc les crises deviennent moins prévisibles et souvent plus fréquentes. En fonction de la prise de traitements substitutifs hormonaux (THS), les migraines pourront s'améliorer. Chez 63% des femmes qui n'utiliseront pas ces traitements (THS), on observera une amélioration des migraines, tandis que si elles sont sous ces traitements, les crises reprendront leur rythme.<sup>72</sup>

Au moment de la ménopause, on observe un taux d'œstrogènes constant mais à un niveau plus bas. Les patientes ayant présenté des migraines cataméniales auront donc une diminution des crises. Cependant, ces traitements hormonaux substitutifs apportent des œstrogènes et des progestatifs pour prévenir les signes climatiques de la ménopause comme les « bouffées de chaleur », les troubles du sommeil ou l'irritabilité. Lors de la mise en place de ce type de traitement, il faudra donc évaluer la balance bénéfice-risque entre les troubles hormonaux et le risque individuel d'ostéoporose d'un côté et la fréquence et la sévérité de la migraine de l'autre côté.<sup>73</sup> Une étude américaine de 2006 a mis en avant le nombre de migraines en fonction de leur stade dans le cycle menstruel.<sup>74</sup> Les étapes de la transition ménopausique ont été définies en fonction de la durée du cycle déclarée par les patientes et/ou de la durée de l'aménorrhée. Le critère de jugement de l'impact de la ménopause sur la sévérité des migraines a été défini à l'aide d'un score de coupure de plus ou moins 10 jours de céphalées par mois. Le groupe de comparaison était les patientes au stade pré-ménopause.<sup>74</sup>

Le premier modèle incluait le stade de transition ménopausique et les données sociodémographiques (âge et revenu) tandis que le deuxième modèle comprenait la dépression, l'IMC, les médicaments préventifs et l'abus médicamenteux.

Modèle 1 : L'étude a été réalisée sur 3 664 femmes d'un âge moyen de 46 ans.

Parmi les femmes pré-ménopausées, 8% avaient des céphalées à fréquence élevée (99/1 242), contre 12,2% (154/1 266) des femmes péri-ménopausées et 12% (131/ 1 095) des femmes ménopausées.

Modèle 2 : les céphalées à haute fréquence n'étaient augmentées que chez les femmes en péri-ménopausées avec un Odds-ratio de 1,42.

Le risque de céphalées à haute fréquence est donc augmenté chez les femmes en péri-ménopause par rapport à celles en pré-ménopause. Cela est moins significatif chez les femmes en ménopause. Ceci pourrait donc être expliqué par d'autres mécanismes hormonaux présents au moment de cette étape.

Du fait de la reconnaissance du risque accru de déclencher des céphalées à haute fréquence durant cette période de la vie de la femme, celle-ci suggérait le besoin de mettre en place un traitement préventif de la migraine.<sup>74</sup>

## V. Place du pharmacien dans l'accompagnement d'une patiente atteinte de migraine <sup>75, 76</sup>

La migraine n'est pas souvent reconnue comme invalidante par les personnes de l'entourage du patient. Pour eux, ce n'est qu'un simple mal de tête.

Le fait que le mal de tête soit plus sensible aux facteurs déclenchants extérieurs, cela peut donner au patient envie de prendre du recul par rapport aux autres pour ne pas paraître pénible d'avoir envie de baisser le son, ne pas avoir envie de faire une activité pour laquelle il faudra bouger la tête, d'être gêné par des odeurs...

Dans la vie de tous les jours, le migraineux sans traitement efficace, se sent « agressé » par les éléments de la vie extérieure. Cela représente un véritable handicap.

J'ai pu durant mon stage de 6<sup>ème</sup> année des études en pharmacie et le début de ma pratique officinale, rencontrer des patients migraineux avec des ordonnances pour la prise en charge de cette pathologie.

Généralement, on retrouve :

- un traitement de fond,
- un triptan,
- un anti-inflammatoire non stéroïdien,
- une association paracétamol-codéine.

En discutant avec les patients, malgré ces traitements, leurs migraines ne sont pas soulagées. Le médecin leur change régulièrement le triptan pour essayer de garder une efficacité, mais au fur et à mesure des crises et de la prise du traitement de crise, celles-ci se calment de moins en moins.

Pour plusieurs de ces patients, si la prise de l'association paracétamol-codéine ou d'autres antidouleurs à base de codéine n'est pas quotidienne, ils auront mal à la tête. Ceci est typique des CCQ par abus médicamenteux.

Mais peu de médecins généralistes connaissent ce type de migraine.

Comme on le voit dans l'étude BECOME, tous les patients ne consultent pas un neurologue. Il y a donc un risque d'addiction chez ces patients mais également d'addition des effets indésirables liée à la prise concomitante de tous ces traitements.



Le pharmacien a donc un rôle primordial dans cette pathologie. Il doit aider à déterminer les facteurs déclenchants des crises du patient, notamment :

- le tabac,
- le manque ou excès de sommeil,
- les repas non consommés à heure régulière,
- le stress,
- l'alcool.

De plus, à l'aide du dossier pharmaceutique (DP) et de l'historique du patient, il pourra voir si celui-ci vient trop fréquemment renouveler son traitement de crise. Ainsi, il pourra l'orienter vers son généraliste ou un neurologue.

Le médecin devra aider au sevrage progressif du patient pour ses antidouleurs. Cela pourra aider la personne victime d'un abus de médicaments à ne pas induire ses crises par effet de manque.

Lors de la délivrance de l'ordonnance, le pharmacien doit toujours bien rappeler quels sont les traitements de crise et celui de fond. Il veillera à ce que le patient ne prenne pas de triptan au moment de l'aura mais bien un AINS. Il devra s'assurer que le délai de prise entre 2 triptans est le bon (soit 2h).

Le pharmacien et le médecin auront un rôle complémentaire dans le rappel des risques liés à la prise des médicaments tel que le syndrome sérotoninergique, les CCQ liées aux abus médicamenteux et plus rarement l'AVC.

C'est pourquoi, les professionnels de santé doivent vérifier si le patient comptabilise bien ses crises et ses prises médicamenteuses dans un carnet de suivi pour permettre au praticien de voir s'il y a une utilisation potentiellement abusive des traitements.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment (figures 17 et 18, pages 35 et 36), seulement la moitié des patients migraineux consulte un neurologue ou un médecin généraliste pour parler de leur pathologie. En tant qu'interlocuteur de première ligne, le pharmacien devra écouter leurs attentes.

À la suite de la déclaration de Vancouver pour la défense des patients souffrant de céphalées à l'échelle mondiale publiée en 2018, il a été permis d'établir un consensus de points importants pour les personnes accompagnant le patient migraineux :

- la compréhension et la reconnaissance des intérêts des personnes présentant

des troubles céphalalgiques et l'importance de la remise en question de la stigmatisation à leur affection,

- l'accès fiable et facile à une prise en charge médicale compétente pour tous les patients présentant des céphalées,
- l'information adéquate de tous les professionnels de santé au sujet des traitements des céphalées,
- les indicateurs de référence à l'échelle mondiale pour un diagnostic précis et des traitements basés sur les preuves,
- le recueil standardisé des informations, en routine, sur les consultations, le diagnostic, le traitement des céphalées et les résultats rapportés par les patients (y compris la qualité de vie et la satisfaction vis-à-vis du traitement).<sup>77</sup>

Nous devons conseiller le patient pour diminuer ou arrêter la consommation de certains aliments qui peuvent déclencher des migraines (résumés tableau VI).

Élément déclencheur	Caractéristiques	Sources alimentaires
Tyramine	Naturellement présente dans certains aliments	Fromages vieillis (parmesan, cheddar...) Vins rouges Crème sûre, sauce soya
Caféine	Stimulant	Café, thé Boissons gazeuses Chocolat
Aspartame	Substitut du sucre dans les produits faibles en calories	Soft drinks « diet » Desserts « légers » Bonbons et gommes sans sucre
Nitrites	Conservation des viandes et charcuterie	Pepperoni, salami Jambon, bacon, saucisses Poissons fumés
Glutamate monosodique (MSG)	Rehausseur de saveur des produits transformés	Mets chinois Soupes en conserve Mets congelés
Autres aliments	...	Agrumes, ananas, raisins Choucroute, pois chiches, oignons Bière, levure

Tableau VI : Les aliments à éviter pour le patient migraineux<sup>41</sup>

Les entretiens thérapeutiques pour les patients atteints de migraine ne sont pas encore conventionnés comme activité de Pharmacie Clinique à l'officine ouverte à rémunération au même titre que les entretiens sur les anticoagulants ou les inhalateurs des traitements asthmatiques. Cependant, au vu de l'impact des migraines sur la qualité de vie des patients, leur prise en charge pourrait être une véritable aide pour le patient, notamment pour les aider à évaluer leurs crises à l'aide des PRO disponibles (vérifier leur assiduité pour remplir leur agenda de migraines), à évaluer leur progression en analysant l'efficacité des éventuels traitements et les évolutions des

impacts de leurs migraines sur leur qualité de vie. Il faudra également leur témoigner de notre capacité à les accompagner dans leur prise en charge. Par ailleurs, il existe des groupes de soutien de personnes souffrant de cette pathologie.

Nous aurons également pour rôle de les rassurer sur le fait que depuis ces dernières années, les traitements de la migraine évoluent beaucoup. Plusieurs des nouveaux traitements sont en cours d'étude clinique. Rappelons que la découverte des triptans date du début de années 90. Certes, ces nouveaux médicaments ne sont pas encore remboursés, mais ils sont ou vont être présentés rapidement à la commission de transparence pour leur évaluation en vue d'une éventuelle prise en charge par le système de santé.

Au vu des dernières découvertes et de la place de la migraine dans la classification des pathologies avec un impact important sur la vie quotidienne, la mise en place des entretiens pharmaceutiques et de leur éventuel remboursement par la sécurité sociale pourrait être une avancée dans la reconnaissance de cette pathologie.

Pour la population particulière que représente les femmes atteintes de migraines, nous devons rassurer celles qui ont un désir de grossesse et qui craignent de ne pouvoir gérer leurs crises.

Les céphalées chroniques sont certes plus fréquentes chez la femme enceinte, mais certaines patientes constatent une amélioration de celles-ci ou au contraire l'imprévisibilité des crises.

Nous devons donc conseiller la patiente avant la conception sur l'utilisation autorisée ou non de certains médicaments (les informer du risque de la prise de certains médicaments). Des classes de médicaments seront contre-indiquées et comme pour tous les traitements de la femme enceinte, il faudra les prioriser et les utiliser aux doses efficaces les plus faibles tout en privilégiant la santé maternelle et fœtale.

Il faudra également leur proposer des options non pharmacologiques efficaces qui seront plus sûres pour la santé maternelle et celle du fœtus.<sup>78</sup>

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. SFEMC - C'est quoi la migraine ? [Internet]. [cité 20 juin 2021]. <https://sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/4-c-est-quoi-la-migraine.html>
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économique - Tome 1 : Prise en charge diagnostique de la migraine et évaluation du handicap chez l'enfant. (Avr 1998) octobre 2002 [internet]. [cité 23 juin 2021] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/argumentaire\\_tome1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/argumentaire_tome1.pdf)
3. Inserm, La science pour la santé - Migraine [Internet]. [cité 26 juin 2021]. <https://www.inserm.fr/dossier/migraine/>
4. SFEMC - Quels sont les facteurs déclenchant de la crise de migraine ? [Internet]. [cité 26 juin 2021]. <https://sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/44-quels-sont-les-facteurs-declenchant-de-la-crise-de-migraine.html>
5. Pamela V, Nicolas P, Aikaterini B, Tomas V, Juanzhi F, Christel N, Ann C, François C. Neurol Ther – Burden of Migraine in Europe Using Self-Reported Digital Diary from the Migraine Buddy® Application. [internet] 2018 Dec ; 7(2) : 321-332 [cité le 28 sept 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6283800/>
6. Andreou AP, Edvinsson L. J Headache Pain - Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. [internet] 23 déc 2019;20(1):117. [cité le 28 juill 2021]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870279/>
7. Andrew c. Lancet Neurol – The pathophysiology of migraine : implications for clinical management [internet] 2018 Feb ; 17(2) : 174-182 [ cité le 10 oct 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229375/>
8. Andrew F R. Annu Rev Pharmacol Toxicol – Calcitonin gene-related peptide (CGRP) : a new target for migraine [internet] 2015 ;55 :533-52 [cité le 10 oct 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25340934/>
9. Migraine Buddy. Les phases de la migraine - Le prodrome et l'aura [Internet]. [cité 11 sept 2021]. <https://migrainebuddy.com/fr/2018-12-5-les-phases-de-la-migraine-le-prodrome-et-laura/>
10. Su M, Yu S. Mol Pain - Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. [internet] Déc 2018;14:1744806918767697. [cité le 22 juin 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29642749/>
11. Olesen J, Steiner TJ, Bendtsen L, Dodick D, Ducros A, Evers S. International headache society. The international classification of headache disorders 3<sup>o</sup> édition, version abrégée. [internet]. [cité le 3 sept 2021] <https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2019/06/ICHD3-traduction-fran%C3%A7aise-VF-%C3%A0-publier.pdf>

12. CanStock. Migraine, symptômes, étapes, infographic, gens. Style, vecteur, douleur, gens, migraine, détente, pain., headache., [Internet]. [cité 11 sept 2021].  
<https://www.canstockphoto.fr/migraine-sympt%C3%B4mes-%C3%A9tapes-infographic-65204821.html>
13. Henry P, C. Tzourio. Inserm. Epidémiologie de la migraine. [internet] [cité le 4 sept 2021]  
<https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/200/?sequence=7>
14. Merikangas KR, Cui L, Richardson AK, Isler H, Khoromi S, Nakamura E, et al. BMJ - Magnitude, impact, and stability of primary headache subtypes: 30 year prospective Swiss cohort study. [internet] 25 août 2011;343:d5076. [cité le 12 sept 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21868455/>
15. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. sept 2005;34(5):513. [internet] [cité le 5 sept 2021] <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/poly-gynecologie-et-obstetrique.pdf>
16. Cupini LM, Corbelli I, Sarchelli P. J Neurol. Menstrual migraine: what it is and does it matter? [internet] juill 2021;268(7):2355-63. [cité le 5 août 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31989282/>
17. SFEMC - Migraine et contraception : que retenir ? [Internet]. [cité 27 août 2021]. <https://sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/31-migraine-et-contraception-que-retenir.html>
18. SFEMC, ANLLF et SFETD. Démarche diagnostique générale devant une CCQ. Revue de neurologie 170 (2024) 162-176 [internet] [cité le 12 août 2021] <https://docplayer.fr/2849038-li-cephalees-chroniques-quotidiennes-5-iii-cephalee-par-abus-medicamenteux-18.html>
19. Dr Michel Lantéri-Minet, Dr Jérôme Mawet, Dr Christian Lucas  
« actualités dans le traitement de fond de la migraine » MIG LIVE 2 du 09/09/21, soirée de formation professionnelle organisée par les laboratoires Lilly
20. Dr Anne Donnet présidente SFEMC CHU Timone-Marseille  
« Filière de soins des patients céphalalgiques » présentation faite à l'« international association for the study of pain » (IASP) douleur [internet] [cité le 12 août 2021] <https://fdocuments.fr/document/filiere-de-soins-des-patients-cephalalgiques-dr-anne-donnet-presidente-sfemc-chu-timone-marseille.html>
21. WHO and Lifting the Burden. Principaux repères sur les céphalées [Internet]. [cité 24 sept 2021]. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
22. Anaes Recommandations et argumentaire pour la pratique clinique « CCQ : diagnostic, rôle de l'abus médicamenteux, prise en charge » septembre 2004. [internet] [cités le 12 août 2021 ] Recommandations : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ccq\\_recos.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ccq_recos.pdf) Argumentaire : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ccq\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ccq_argumentaire.pdf)

23. SFEMC - Comment aboutit-on à une céphalée chronique quotidienne ? [Internet]. [cité 26 août 2021]. <https://sfemc.fr/maux-de-tete/cephalee-chronique-quotidienne/8-comment-aboutit-on-a-une-cephalee-chronique-quotidienne.html>
24. WHO and Lifting the Burden - ATLAS of headache disorders and resources in the world 2011 [internet] [cité le 13 août 2021] [https://www.who.int/mental\\_health/management/who\\_atlas\\_headache\\_disorder.pdf](https://www.who.int/mental_health/management/who_atlas_headache_disorder.pdf)
25. Spreux-Varoquaux O. L'information psychiatrique - Le syndrome ou toxidrome sérotoninergique : étiologies, signes cliniques centraux et périphériques. [internet] 2013;Volume 89(10):819-34 [cité le 26 juin 2021] <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2013-10-page-819.htm>
26. Foong A-L, Grindrod KA, Patel T, Kellar J. Can Fam Physician - Démystifier le syndrome (ou la toxicité) sérotoninergique. [internet] oct 2018;64(10):e422-30. [cité le 26 juin 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6184969/>
27. Altaï. M – Le syndrome sérotoninergique [internet] 26/11/2014 [cité le 26 juin 2021] <http://infos-psychotropes.fr/pdf/synser.pdf>
28. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. Adelborg, K. and al. 2018. BMJ. 360:k96.
29. Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, Quintana R, Carboni V, Diener H-C, et al. J Headache Pain - My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. [internet] 27 nov 2018;19(1):115. [cité le 26 juin 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482181/>
30. Aly S et al. Migraine burden and costs in France: a nationwide population-based controlled study. 20th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Novembre 2017.
31. Fédération Française de Neurologie – La migraine - [Internet]. [cité 24 sept 2021]. <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/la-migraine>
32. Yolande Gauthier. Le Moniteur des pharmacies.fr - Migraine : un impact économique - 18/04/2018 [Internet]. [cité 24 sept 2021]. <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/180418-migraine-un-impact-economique.html>
33. Abstracts 4th EAN Congress Lisbon 2018: EPO1050 G. Leiba et al: Socio-economic impact of severe migraine in France: study in patients with at least 8 days of headache per month.

34. Kristine M – Thèse présentée le 13/10/2015 à la faculté de médecine de Nice– Croyances et perceptions des perceptions des patients migraineux souffrant de céphalées chroniques quotidiennes associées à un abus médicamenteux : études qualitatives en médecin générale [internet] [cité le 23 oct 2021] <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01286632/document>
35. M. Lantéri-Minet - Question-réponse « La lettre du neurologue-n°2-vol.VII-02/2003 » [internet] [cité le 26 juin 2021] <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6723.pdf>
36. P.Martelleti, C.Lucas, C.Gaul, D.PB.Watson, P.Rozo-Rosich, S.Ritter, J.Snellman « Health resource among migraine patients who have failed previous prophylactic treatments : Findings from BECOME study » en cours de publication
37. Recommandations HAS. 2002;21. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. [internet] [cité le 30 juin 2021] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/recommandations\\_2006\\_11\\_27\\_\\_10\\_56\\_57\\_546.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/recommandations_2006_11_27__10_56_57_546.pdf)
38. Christine Nicolet. Le Quotidien du Pharmacien. Une nouvelle classification des antalgiques [Internet]. [cité 13 oct 2021]. <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/une-nouvelle-classification-des-antalgiques>
39. ANSM. Compte rendu de séance – Médicaments de neurologie, psychiatrie, anesthésie – GT 06 [internet] GT062013013 [cité le 21 oct 2021] [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/8fda90debe6dd42af4e83ddee0a326ce.pdf](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8fda90debe6dd42af4e83ddee0a326ce.pdf)
40. VIDAL. Recommandations Migraine [Internet]. [cité 26 sept 2021]. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/migraine-1478.html>
41. Dessy C. – Farm 2129 2008-2009. Migraine : de la pathophysiologie aux traitements. [internet] [cité le 2 sept 2021] <https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2008-2009/Dessy/migraine-2008-2009-BW.pdf>
42. Ducros A – Actualités thérapeutiques dans la migraine [internet] Département de neurologie, CHU de Montpellier FMC 2019 ;10 :193-197 [cité le 12 oct 2021] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878776219300822>
43. Caronna E, Gallardo VJ, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. J Headache Pain - Anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine with medication overuse: real-life effectiveness and predictors of response at 6 months. [internet] 7 oct 2021;22(1):120. [cité le 14 sept 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34620085/>

44. Novartis Pharmaceuticals. Head-to-head Study of Erenumab Against topiramate—a Double-blind, Double Dummy Migraine Study to Assess Tolerability and Efficacy in a Patient-Centered Setting. 2021 juill. [internet] Report N° : study/NCT03828539 [cité le 12 sept 2021] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03828539>
45. Lanteri-Minet M, Goadsby PJ, Reuter U, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry - Effect of erenumab on functional outcomes in patients with episodic migraine in whom 2-4 preventives were not useful: results from the LIBERTY study. [internet] mai 2021;92(5):466-72. [cité le 12 sept 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8053327/>
46. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Lancet Neurol - Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. [internet] Oct 2020; 19(10):814-25. [cité le 12 sept 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8063415/>
47. Ashina M, Cohen JM, Galic M, Campos VR, Barash S, Ning X, et al. J Headache Pain - Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. [internet] 10 juill 2021;22(1):68. [cité le 14 oct 2021] <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-021-01279-7>
48. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients With Inadequate Response to Prior Preventive Treatments [Internet]. 2020 févr Report N°: results/NCT03308968 [cité 14 oct 2021]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03308968>
49. Becker WJ. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. Toxins (Basel). 17 déc 2020;12(12):803. [internet] [cité le 14 oct 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7766412/>
50. Bruloy E, Sinna R, Grolleau JL. « Botulinum toxin versus placebo : a meta-analysis of prophylactic treatment for migraine » [internet] Plastic and reconstructive surgery. 2019 Jan ;143(1) :239-250 [cité le 12 nov 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589800/>
51. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps - Toxine botulique de type A et migraine chronique : une revue des données récentes – [Internet]. [cité 24 sept 2021]. <https://www.academie-medecine.fr/toxine-botulique-de-type-a-et-migraine-chronique-une-revue-des-donnees-recentes/>
52. INESSS. « BOTOX – Traitement prophylactique de la migraine chronique – juin 2012 [internet] [cité le 14 oct 2021] [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2012/Botox\\_2012\\_06\\_SCAV.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2012/Botox_2012_06_SCAV.pdf)



53. Ranoux D, Martiné G, Espagne-Dubreuilh G. « *OnabotulinumtoxinA injections in chronic migraine, targeted to sites of myofascial pain : an observational, open-label, real-life cohort study* » [internet] J Headache Pain. 2017 Dec ;18(1) :75 [cité le 12 nov 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733943/>
54. Blumenfeld AM, Frishberg BM, Schim JD, Iannone A, Schneider G, Yedigárova L, et al. Pain Ther - Real-World Evidence for Control of Chronic Migraine Patients Receiving CGRP Monoclonal Antibody Therapy Added to OnabotulinumtoxinA: A Retrospective Chart Review. [internet] 21 avr 2021 [cité le 9 sept 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33880725/>
55. Tassorelli C, Sances G, Avenali M, Icco RD, Martinelli D, Bitetto V, et al. Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology - Botulinum toxin for chronic migraine: Clinical trials and technical aspects. [internet] 2018 [cité le 12 oct 2021] [http://nurse-mid.lums.ac.ir/parameters/lums/modules/cdk/upload/content/news/File/changa ei\(2\).pdf](http://nurse-mid.lums.ac.ir/parameters/lums/modules/cdk/upload/content/news/File/changa%20ei(2).pdf)
56. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH. Les petites molécules antagonistes des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine dans le traitement actif de la migraine [Internet]. [cité 17 oct 2021]. <https://www.cadth.ca/fr/les-petites-molecules-antagonistes-des-recepteurs-du-peptide-lie-au-gene-de-la-calcitonine-dans-le>
57. Allergan. clinicaltrials.gov - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Single Attack Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Ubrogepant in the Acute Treatment of Migraine [Internet]. 2019 mars [cité 14 oct 2021]. Report N°: NCT02867709. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02867709>
58. Allergan. clinicaltrials.gov. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine (ADVANCE) [Internet]. 2021 juin [cité 14 oct 2021]. Report N°: NCT03777059. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03777059>
59. Biohaven Pharmaceuticals, Inc. clinicaltrials.gov - BHV3000-310: Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV3000 (Rimegepant) 75 mg for the Acute Treatment of Migraine [Internet]. 2021 sept [cité 14 oct 2021]. Report N°: NCT04574362. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04574362>
60. Ailani J, B Lipton R, J Goadsby P, Guo H. « Atogepant for preventive treatment of migraine » N Engl J Med. [internet] 2021 Aug 19 ;385(8) :695-706 [cité le 12 nov 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407343/>
61. S Xavier A, Lakshmanan M, Gunaseelan V. « The journey of the non-vascular relief for migraine : from “triptans” to “ditans” » [internet] Curr clin pharmacol. 2017 ;12(1) :36-40 [cité le 12 nov 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425871/>

62. ICH GCP. Danish Headache Center. Essais cliniques sur Migraine sans aura: PACAP - Registre des essais cliniques [Internet]. [cité 24 sept 2021]. <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT02158221>
63. Chirchiglia D, Cione E, Caroleo MC, Wang M, Di Mizio G, Faedda N, et al. Front Neurol. Effects of Add-On Ultramicronized N-Palmitol Ethanol Amide in Patients Suffering of Migraine With Aura: A Pilot Study. [internet] 17 août 2018;9:674. [cité le 12 oct 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6109682/>
64. Nater N, Dozier C. Traitement de la crise migraineuse [internet] Revue médicale Suisse ; 2005 ;1 :209-13 [cité le 12 nov 2021] [https://www.revmed.ch/view/604868/4742105/RMS\\_18\\_1209.pdf](https://www.revmed.ch/view/604868/4742105/RMS_18_1209.pdf)
65. J Mullally W, Hall K, Goldstein R « Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension type headaches » [internet] Pain Physician Nov-Dec 2009 ;12(6) :1005-11 [cité le 12 nov 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19935987/>
66. SFEMC - Migraine et grossesse [Internet]. [cité 27 sept 2021]. <https://sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/32-migraine-et-grossesse.html>
67. Raphaël A., Thomas S., Youcef G., Vincent R. - Revue Medicale Suisse. Céphalées chez la femme enceinte: quelle prise en charge aux urgences ? [Internet]. Rev Med Suisse 2018 ;14:1405-7 [cité 29 sept 2021]. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-614/cephalees-chez-la-femme-enceinte-quelle-prise-en-charge-aux-urgences>
68. Wood ME, Burch RC, Hernandez-Diaz S. Cephalalgia. Polypharmacy and comorbidities during pregnancy in a cohort of women with migraine. Mars [internet] 2021;41(3):392-403. [cité le 12 oct 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33269942/>
69. VIDAL. Grossesse et migraine [Internet]. [cité 29 sept 2021]. <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/migraine/grossesse.html>
70. Le CRAT. [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)
71. Wong H-T, Khalil M, Ahmed F. J Headache Pain. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. 29 [internet] oct 2020;21(1):129. [cité le 11 oct 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33121432/>
72. Hodson J, Thompson J, F a-Azzawi « Headache at menopause and in hormone replacement therapy users » [internet] Climaterica 2000 Jun ; 3(2) :119-24 [cité le 12 nov 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11910652/>
73. [www.headache.ch](http://www.headache.ch) - Migraine durant la ménopause [Internet]. [cité 30 sept 2021]. <https://www.headache.ch/Menopause?language=fr>

74. Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Headache: The Journal of Head and Face Pain. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. [internet] 2016;56(2):292-305. [cité le 10 oct 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797693/>
75. Fabio A, Natascia G, Shizheng W, Ennio P, Alfredo C. Springerplus – Recent advances in migraine therapy [internet] 2016 May 17 ;5 :637 [cité le 10 oct 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27330903/>
76. Dawn C B, Marcia F T R, Richard B L. Mayo Clin Proc – Assessing and managing all aspects of migraine : migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life [internet] 2009, May ;84(5) :442-35 [cité le 10 oct 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19411439/>
77. David D, Lars E, Tomohiko M, Wolfgang G, Fumihiko S, Rigmor J, Alan B, Elena R, Deborah H, Audrey C, Messoud A. Cephalalgia – Vancouver Declaration on Global Headache Patient Advocacy 2018 [internet] 2018 Nov ;38 :1899-1909 [cité le 22 oct 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29882695/>
78. Ovadia C. Drug Ther Bull. Prescribing for pregnancy: managing chronic headache and migraine. [internet] 19 août 2021;dtb-2021-000031. [cité le 10 oct 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413163/>

# ANNEXES

N°1

## Questionnaire de santé SF-36

1. **Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :** (entourez la bonne réponse)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. **Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?** (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
A peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. **Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique**  
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous du arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. **Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))**  
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5. **Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos connaissances**  
(Entourez la réponse de votre choix)

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

6. **Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?** (Entourez la réponse de votre choix)

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

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

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

8. **Au cours de ces 4 dernières semaines ; y a-t-il eu des moments où votre état de santé ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?** (Entourez la réponse de votre choix)

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

9. **Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limit(e) en raison de votre état de santé actuel.** (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limit(e)	Oui, un peu limit(e)	Non, pas du tout limit(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter des courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par escalier	1	2	3
f. se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

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

Liste d'activités	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	
h. vous vous êtes senti(e) heureux(e)	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

**11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :**  
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

→ Score (0 à 100) : 1\_1\_1\_1

**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



DATE :

NOM :

PRÉNOM :

**QUESTIONNAIRE MIDAS (Migraine Disability Assessment)**

**Son intérêt :** évaluer le handicap fonctionnel dû aux céphalées ou à la migraine, en mesurant l'intensité des symptômes, leur impact sur la vie quotidienne, pour déterminer d'emblée le médicament dont la puissance est la plus appropriée.

Il peut être renseigné par le patient lui-même.

**QUESTIONNAIRE MIDAS**

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

		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% ?	
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% ?	
5	Pendant combien de jours avez-vous manqué à vos activités familiales, sociales ou de loisirs ?	
<b>TOTAL</b>		

On détermine 4 grades :

Grade I	Peu ou pas de sévérité	0 à 5 j
Grade II	Sévérité discrète	6 à 10 j
Grade III	Sévérité modérée	11 à 20 j
Grade IV	Sévérité importante	>20 j



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom : Cremers**  
**Prénom : Agathe**

**Titre de la thèse : La prise en charge thérapeutique de la migraine chez la femme**

**Mots-clés :** Migraine, impact socio-économique, innovation thérapeutique, accompagnement de la femme.

---

**Résumé :**

La migraine est une des pathologies les plus fréquentes, touchant entre 17 et 21% de la population âgée entre 18 à 65 ans. En plus des symptômes pouvant être parfois très invalidants et fréquents, son impact social et économique est jugé défavorable. Par ailleurs, elle peut entraîner des complications médicales à long terme. Différents médicaments peuvent être utilisés en traitement de fond ou des crises (ex : paracétamol ou triptans). De nouveaux médicaments sont en cours de développement, certains en phase d'évaluation par la Haute Autorité de Santé (ex : les anti-CGRP) en vue d'un potentiel remboursement par la sécurité sociale. Du fait du lien étroit entre la variation hormonale et le déclenchement des crises, il y a une forte prédominance de cette pathologie pour la population féminine. Cependant, peu de médicaments sont étudiés chez les femmes, notamment lorsqu'elles sont enceintes du fait du risque tératogène de ces médicaments. L'objectif de ce travail est d'aborder la prise en charge actuelle de la migraine ainsi que présenter les potentiels nouveaux médicaments en cours de développement. La place du pharmacien dans l'accompagnement des patientes atteintes de cette pathologie est également discutée.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

SIMON Nicolas, Pharmacien, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique,  
Université de Lille – Institut de Pharmacie, CHU de Lille

**Assesseur(s) :**

CUVELIER Elodie, Pharmacien, Assistante Hospitalo-Universitaire  
Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique,  
Université de Lille – Institut de Pharmacie, CHU de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** BEURAIN Sandrine,  
Docteur en Pharmacie, Grande Pharmacie du Rond-Point, Hem