

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

**Soutenue publiquement le 11 mai 2023
Par Mme Justine VISEUX**

**LA PRISE EN CHARGE DE LA PATIENTE MIGRAINEUSE TOUT
AU LONG DE SA VIE HORMONALE : PUBERTE, CONTRACEPTION
ORALE, GROSSESSE, PREMENOPAUSE ET MENOPAUSE**

Membres du jury :

Président et directeur, conseiller de thèse :

Pr Jean Louis CAZIN

- Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille)
- Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre de Lutte Contre le Cancer des Hauts de France)
- Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

Assesseur(s) :

Pr Bernard GRESSIER

- Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie UFR3S – Université de Lille
- Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Dr Charlotte LYTRAS

Docteur en Pharmacie, Pharmacie Doremus, Fort Mahon

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87

Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26

Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur Cazin, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir guidée tout au long de ce parcours. Je vous remercie d'avoir pris le temps de corriger ce travail ainsi que de me faire l'honneur de présider ce jury.

Monsieur Gressier, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et merci pour ces années de formation au sein de la faculté de pharmacie.

Charlotte, un gigantesque merci d'avoir été présente durant toutes ses années. Tu m'as toujours accompagnée et soutenue tout au long de nos années étudiantes. Je n'aurais pas pu rêver mieux comme amie et comme membre de mon jury pour clôturer ces années d'études de pharmacie.

A mes proches,

A mes parents, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Merci pour votre confiance et votre amour. Vous avez toujours cru en moi, je suis extrêmement fière d'être votre fille et je vous aime infiniment.

A ma sœur, merci d'être la personne que tu es. Ta présence et ton amour m'accompagne tous les jours. Je n'aurais pas pu rêver d'un meilleur pilier dans ma vie.

A mon frère, qui m'a supporté pendant les révisions et qui a toujours su me faire rire. Je suis si heureuse d'être ta grande sœur.

A mes grands-parents, merci d'avoir été toujours présents. J'espère continuer à vous rendre fiers.

A mes ami.e.s de lycée, qui sont présents depuis le début. Et particulièrement à Valentine, merci de m'avoir encouragée depuis plus de 10 ans ...

A mes ami.e.s rencontrés sur les bancs de la fac, les Piks.

Merci ma Lou, tu es une amie formidable.

Merci Claire, pour ta gentillesse.

Merci Clara, d'avoir croisé mon chemin.

Merci Charlotte et Kiki, mes parents adoptifs.

Merci Jo, pour les fous rires.

Merci Anne, pour ton soutien.

Merci Hugo, Merci Henri, Merci Paul, Merci Sim, Merci Bastien...

A mes chicos, j'ai de la chance de vous avoir. Vous êtes mes sœurs. J'ai hâte de vivre les prochaines années avec vous.

A mes ami.e.s de l'ESSEC, merci de vivre l'aventure parisienne à mes côtés.

Merci Léa, la seule et l'unique, pour tout.

Merci Dimitri, de m'avoir choisie comme coloc, sans toi l'ESSEC n'aurait pas eu la même saveur.

Merci Clara, pour tous ces moments merveilleux.

Merci Eva, pour ton écoute et tes conseils.

Merci Maude, pour ta générosité sans limite.

Merci Virginie, pour nos rires et nos aventures.

Merci Charlotte, pour ta bienveillance.

Merci Eugénie, Merci Émilie, Merci Laurianne, Merci Pops.

A mes collègues de Bayer,

Merci Clara et Anne-So, tellement de chemin parcouru depuis que j'étais la tchiote stagiaire.

Merci Mélanie, pour tes conseils et ta confiance.

Merci Anne-So, pour ton dévouement.

Et tous les autres ...

A Ben, pour ton soutien. Tu arrives à la fin du marathon mais je suis infiniment heureuse de t'avoir à mes côtés.

Table des matières

LISTE DES FIGURES	18
LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION.....	23
I. LA MIGRAINE	25
1.1. ÉPIDEMIOLOGIE	25
1.2. DEFINITION.....	26
1.2.1. <i>La migraine sans aura</i>	27
1.2.2. <i>La migraine avec aura</i>	29
1.3. PHYSIOPATHOLOGIE	31
1.4. LES FACTEURS DECLENCHANTS.....	33
1.5. DIAGNOSTIC CLINIQUE	34
1.6. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	35
1.7. ÉVALUER LE HANDICAP DU MIGRAINEUX.....	35
1.7.1 <i>Agenda des crises</i>	36
1.7.2 <i>Echelle HIT-6</i>	37
1.7.3 <i>Questionnaire MIDAS</i>	37
1.8. ÉVALUER LE RETENTISSEMENT SUR LA QUALITE DE VIE	38
II. PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE	39
1. LA CRISE MIGRAINEUSE	40
1.1 <i>Le traitement de la crise migraineuse</i>	40
1.2 <i>La stratégie thérapeutique</i>	46
2. LE TRAITEMENT DE FOND DE LA MIGRAINE.....	49
2.1 <i>Traitement de fond</i>	49
2.2 <i>Stratégie thérapeutique</i>	52
3. AUTRES TRAITEMENTS : NON MEDICAMENTEUX	56
3.1 <i>Les traitements neuromodulateurs</i>	56
3.2 <i>Les techniques de relaxation</i>	56
3.3 <i>Les autres méthodes</i>	58
4. LES NOUVEAUX TRAITEMENTS : LES ANTI-CGRP.....	58
III. LES SPECIFICITES DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE CHEZ LA FEMME.....	61
1. HORMONES ENDOGENES ET MIGRAINE	61
1.1 <i>Migraine et vie hormonale de la femme : la puberté</i>	62
1.2 <i>Migraine et vie hormonale de la femme : la grossesse</i>	69
1.3 <i>Migraine et vie hormonale de la femme : la ménopause</i>	77
2. HORMONES EXOGENES ET MIGRAINE	79
2.1 <i>Contraception</i>	80
2.2 <i>Traitement hormonal de la ménopause</i>	85

IV. BROCHURE PATIENTE : MIGRAINE ET VIE HORMONALE DE LA FEMME	87
CONCLUSION.....	95
ANNEXES.....	96
BIBLIOGRAPHIE :	99

Liste des figures

Figure 1. Évolution de la prévalence des migraines chez la femme et l'homme en fonction de l'âge. [3].....	25
Figure 2. Classification de la migraine de l'International Headache Society (IHS) ICHD-3 [15]	27
Figure 3. Exemple de scotome scintillant [54]	29
Figure 4. Les différentes phases cliniques de la migraine avec aura [7].....	31
Figure 5. Les différentes étapes de la physiopathologie de la migraine [9].....	32
Figure 6. Prise en charge de la crise de la migraine [24]	47
Figure 7. Prise en charge du traitement de fond de la migraine [24]	54
Figure 8. Prévalence mondiale de la migraine normalisée par âge chez les hommes et les femmes [58]	61
Figure 9. Changements hormonaux et incidence de la migraine chez les femmes [59]	62
Figure 10. Cycle menstruel [64].....	63
Figure 11. Stratégie du choix contraceptif chez les femmes migraineuses [103]	84

Liste des tableaux

Tableau 1. Les critères diagnostiques ICHD-3 de la migraine sans aura de l'International Headache Society (IHS)	27
Tableau 2. Les critères diagnostiques ICHD-3 de la migraine avec aura de l'International Headache Society (IHS)	30
Tableau 3. Traitements non spécifiques de la crise de la migraine [23].....	42

Tableau 4. Les traitements spécifiques de la crise de la migraine : les triptans [23]	45
Tableau 5. Les recommandations de la Société française d'études des migraines et céphalées [23]	48
Tableau 6. Les traitements de fond de la migraine [23].....	51
Tableau 7. Les recommandations de la Société française d'études des migraines et céphalées [23]	55
Tableau 8. Synthèse des anti-CGRP disponible en France [23].....	60
Tableau 9. Critères de diagnostic selon la Classification internationale des céphalées, pour la migraine menstruelle pure sans aura et la migraine menstruelle sans aura. [15]	66
Tableau 10. Les recommandations de la Société française d'étude des migraines et céphalées [23]	69
Tableau 11. Résumé des traitements de la migraine lors de la grossesse [76,82]	73
Tableau 12. Les recommandations de la Société française d'études des migraines et céphalées [23].....	75
Tableau 13. Les recommandations de la Société française d'études des migraines et céphalées [23].....	84
Tableau 14. Les recommandations de la Société française d'études des migraines et céphalées [23].....	86

Liste des Abréviations

INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
IHS	International Headache Society
TDM	Tomodensitométrie
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
EEG	Électroencéphalogramme
HIT-6	Headache Impact Test
MIDAS	Migraine Disability ASsessment
MsQoL	Migraine-Specific Quality of Life Measure
QVM	Qualité de Vie et Migraine
HAD	Hospital Anxiety and Depression
SFEMC	Société française d'études des migraines et céphalées
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AAS	Acide acétylsalicylique
ATCD	Antécédents
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CI	Contre-indication

CGRP	Récepteur du Peptide lié au Gène de la Calcitonine
MAO	MonoAmine Oxydase
SNC	Système Nerveux Central
t-SNS	Stimulation Nerveuse Supraorbitaire transcutanée
SMR	Service Médical Rendu
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
THS	Traitements Hormonaux Substitutifs
NO	Monoxyde d'Azote
IL	Interleukine
FSH	Hormone de Stimulation Folliculaire
LH	Hormone Lutéinisante
hCG	Gonadotrophine Chorionique humaine
EE	Ethinylestradiol
COP	Contraceptif œstroprogestatif
SIU	Système Intra-Utérin
RR	Risque Relatif
CHC	Combined Hormonal Contraception

Introduction

La migraine touche 17 à 21 % des adultes dans le monde. En 2021, l'INSERM évaluait à 11 millions le nombre de migraineux en France. La migraine est devenue une maladie très courante et très invalidante. Cependant, la migraine est très souvent sous-diagnostiquée et les patients ne sont pas conscients qu'ils sont migraineux. Ils ont du mal de reconnaître leurs symptômes et sont dans l'incapacité de trouver la cause de leurs souffrances. Les études françaises montrent que 40 % des migraineux n'ont jamais consulté pour leur migraine et que 60 % ignorent leur statut de migraineux et les possibilités de prise en charge existantes [2,53].

La douleur migraineuse semble pourtant exister depuis l'aube des temps, des références désignant les migraineux ont été retrouvées dès le II^e siècle après J.C. Cependant, la migraine n'a pas été tout de suite considérée comme une « vraie » maladie. La définition de la migraine était pendant longtemps très floue. C'est seulement en 1988 que l'International Headache Society a établi les critères de diagnostic de la migraine.

Depuis, du fait de sa grande prévalence et du retentissement qu'elle induit, la migraine est classée par l'Organisation Mondiale de la Santé parmi les vingt maladies ayant le plus fort impact sociétal, et elle se hisse même à la neuvième place si n'est considérée que la population féminine. En effet, la migraine touche plus les femmes que les hommes (dans une proportion de 3 femmes pour 1 homme). Avant la puberté, les garçons et les filles sont également touchés, mais la prépondérance féminine apparaît après la puberté. Dans cette thèse, je m'intéresserai à la migraine chez l'adulte et tout particulièrement à l'influence hormonale de la migraine chez les femmes.

La migraine n'est peut-être pas une maladie que l'on peut considérer comme grave, car elle n'est pas mortelle. Mais c'est une maladie extrêmement invalidante pour les patients, au point parfois de rendre impossible toute activité professionnelle, de compliquer lourdement la vie sociale et familiale. La migraine est un problème de Santé publique en raison des inaptitudes qu'elle engrange et auxquelles s'associent un coût financier (dû à la diminution du temps de travail et la diminution de la productivité).

En constatant le sous-diagnostic et la mauvaise prise en charge de maladie migraineuse, notamment chez la femme, j'ai souhaité écrire une thèse qui a pour objectif de définir la prise en charge optimale de la patiente migraineuse tout au long de sa vie hormonale.

Elle permettra, d'une part, de passer en revue les connaissances les plus récentes sur la migraine, la migraine menstruelle, ainsi que sur la migraine pendant la grossesse, la péri ménopause et la ménopause. De plus, en comprenant ces aspects de la migraine chez les femmes, j'aimerais ainsi fournir aux praticiens les connaissances et les recommandations adaptées à la prise en charge de ce trouble.

J'aimerais également que ce travail permette aux patientes d'avoir une meilleure connaissance de cette pathologie afin d'avoir en main toutes les clés pour améliorer leur qualité de vie et les aider à se prendre en charge avec le traitement thérapeutique adapté.

Pour cela, cette thèse a été réalisée en quatre parties. Dans un premier temps, je ferai un rappel de la définition de la migraine, sa physiopathologie, son diagnostic et ses échelles d'évaluation sur le handicap et le retentissement sur la vie des patients.

Secondairement, je citerai les différents traitements existants qui permettent de prévenir et de soulager la migraine tout en évoquant certaines méthodes alternatives. Dans une troisième partie, je passerai en revue l'impact sur la maladie migraineuse des hormones endogènes et exogènes chez la femme. Dans une dernière partie, je réaliserai à partir de mes recherches des trois précédentes parties, une brochure à destination des femmes concernant la migraine et les hormones. Cette brochure a également pour but d'aider le professionnel de santé à communiquer autour de la pathologie avec la patiente.

I. La migraine

1.1. Épidémiologie

La migraine est l'une des maladies les plus couramment rencontrées dans les cabinets de neurologie ; elle représente jusqu'à 20 % des cas de consultation [1]. La migraine est considérée comme étant le trouble neurologique le plus fréquent du monde. De plus, cette pathologie se voit associée à une morbidité significative et un impact négatif sur la qualité de vie.

La prévalence de cette pathologie est estimée, chez l'adulte de 18 à 65 ans, entre 17 et 21 %. Soit environ une personne sur cinq est touchée par ce trouble. Il est important de noter la prédominance féminine dans cette pathologie, qui touche trois femmes pour un homme [2]. Comme illustré dans la *Figure 1*, la tranche d'âge entre 20 et 50 ans est la plus représentée ; les crises débutent en général avant 40 ans.

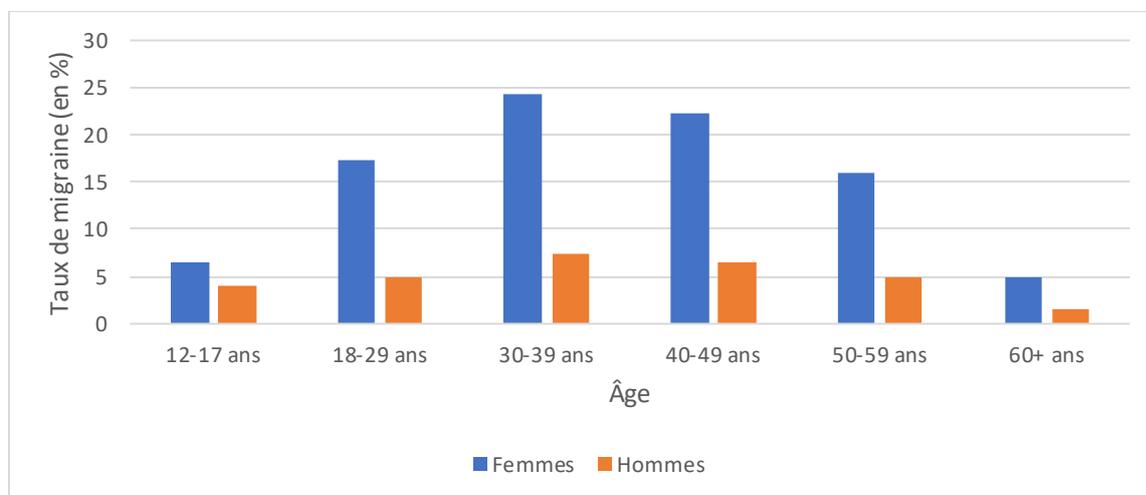


Figure 1. Évolution de la prévalence des migraines chez la femme et l'homme en fonction de l'âge [3]

Chez l'enfant avant 10 ans, la prévalence de la migraine est de 5 à 10 % et elle touche autant les filles que les garçons.

En France, une étude récente de l'INSERM [53] évaluait à 11 millions le nombre de migraineux. Si l'on restreint aux patients qui ont des céphalées chroniques quotidiennes, cela représente 3 % de la population.

1.2. Définition

La migraine est une maladie qui se caractérise par des épisodes répétés (que l'on appelle crises) de maux de tête (ou céphalées) souvent intenses. Elle est associée à d'autres symptômes bien définis, comme une envie de vomir ou des vomissements, une gêne à la lumière (appelée photophobie) et/ou au bruit (appelée phonophobie). Les crises peuvent durer plusieurs jours et clouer le patient au lit dans le noir. La migraine est une maladie handicapante du fait de sa fréquence, de sa durée, de son intensité et de son impact sur la vie quotidienne. Dans certains cas, des troubles de la vision ou même des fourmillements peuvent précéder le mal de tête : c'est ce qu'on appelle l'aura. En dehors des crises, le migraineux n'a pas de symptôme et peut vivre normalement [4].

En français, le terme « migraine » est souvent utilisé à tort pour parler de n'importe quel mal de tête ou céphalée, ce qui crée de la confusion. Le terme « céphalée » signifie mal de tête et il en existe plus de 200 types. La migraine est l'un de ces 200 types de céphalées, mais elle correspond à une maladie qui peut être très invalidante, différente du simple mal de tête occasionnel dont tout le monde peut souffrir [4].

Dans *la Figure 2*, International Headache Society (IHS) a classé la migraine dans les céphalées primaires qui comprend les céphalées de tension, les algies vasculaires de la face et autres céphalées trigéminées autonomes ainsi que les autres céphalées primaires (d'effort, à la toux, associée à l'activité sexuelle, le froid...).

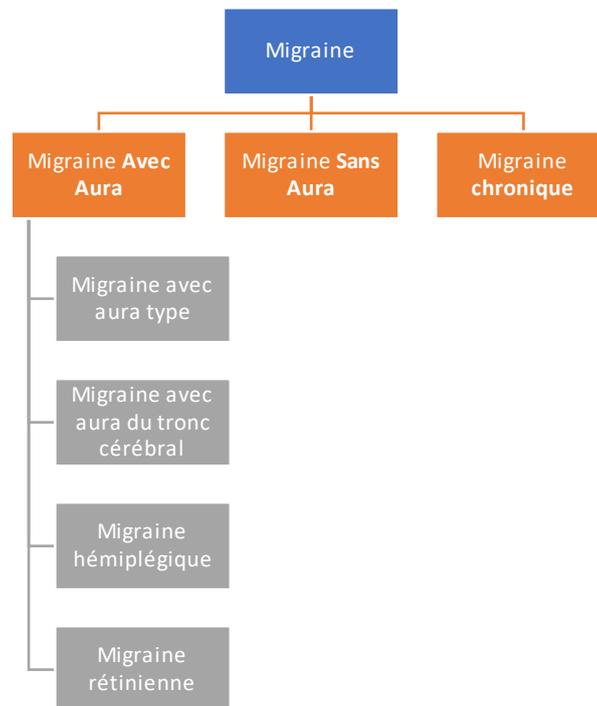


Figure 2. Classification de la migraine de l'International Headache Society (IHS) ICHD-3 [15]

Il est recommandé d'utiliser les critères diagnostiques IHS de la migraine qui figurent dans les Tableaux 1 et 2.

1.2.1. La migraine sans aura

A	Au moins 5 crises répondant aux critères B-D
B	Crises de céphalées durant 4–72 heures (si non traitées ou inefficacement traitées)
C	Céphalées ayant au moins deux des 4 caractéristiques suivantes : 1. Topographie unilatérale 2. Type pulsatile 3. Intensité modérée ou sévère 4. Aggravée par ou entraînant l'évitement des activités physiques de routine (marcher, monter les escaliers)
D	Durant la céphalée, au moins l'un des suivants : 1. Nausées et/ou vomissements 2. Photophobie et phonophobie
E	N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

Tableau 1. Les critères diagnostiques ICHD-3 de la migraine sans aura de l'IHS

La migraine sans aura est la forme la plus présente chez les migraineux.

La crise est souvent précédée de signes prémonitoires, les prodromes. Ces signes sont observés quelques heures à quelques jours avant le début de la crise. Le patient peut alors ressentir des symptômes non spécifiques : des troubles de l'humeur avec une tendance dépressive ou d'euphorie, une sensation de faim, de l'irritabilité, des bâillements répétitifs, une asthénie... [5]

La crise migraineuse sans aura se caractérise par une céphalée qui s'installe de manière progressive. Elle dure entre 4 et 72 heures :

- elle est **pulsatile**, le patient a l'impression de sentir des battements de cœur dans la tête ou des coups de marteau.
- elle est souvent **unilatérale**, le plus fréquemment dans la région antérieure fronto-temporale de la tête. Dans certains cas, elle peut se diffuser à l'ensemble de l'encéphale.
- elle est **d'intensité variable**, de modérée (difficultés à réaliser des activités usuelles) à sévère (nécessitant le coucher). L'intensité de la crise varie d'un patient à un autre ou/et d'une crise à une autre.
- elle est **exacerbée par l'activité physique** et les mouvements quotidiens. Elle est soulagée par le repos, l'immobilité et l'occlusion des yeux.

La céphalée migraineuse est associée à des signes fonctionnels qui peuvent varier d'une crise à l'autre. Les patients peuvent souffrir de troubles digestifs, comme des nausées et vomissements très fréquents. Les troubles digestifs peuvent être accompagnés ou non de troubles sensoriels, comme une sensibilité accrue à la lumière (photophobie), au bruit (phonophobie) ou encore aux odeurs (osmophobie). D'autres signes peuvent être observés comme des troubles de la vision, des troubles cardiovasculaires comme une hypotension et une pâleur intense du visage, des difficultés de concentration, des vertiges, une asthénie... [5]

Après la phase de céphalée, une phase de post-drome peut être observée : le patient somnole, est irritable et fatigué. Cette phase peut durer quelques heures à quelques jours. Les patients mentionnent souvent l'impression de « gueule de bois » après une migraine.

Les critères diagnostiques ICHD-3 de l'IHS sont décrits dans *le Tableau 1*, on distingue deux types de migraine sans aura :

- Si les cinq critères A, B, C, D, E sont présents, il s'agit d'une migraine sans aura dans le sens strict du terme
- Si l'un des critères A, B, C ou D n'est pas rempli en totalité, il s'agit d'une migraine sans aura probable [2]

1.2.2. La migraine avec aura

1.2.2.1. *La migraine avec aura type*

La migraine avec aura est plus rare ; elle touche environ 20% des patients. La céphalée s'accompagne d'une aura, trouble neurologique transitoire qui s'installe progressivement et, s'il y en a plusieurs, successivement.

D'après les critères de l'IHS présentés dans *le tableau 2*, le diagnostic de la migraine avec aura repose sur au moins **deux crises** qui présentent **au moins un symptôme d'aura** totalement réversible. Parmi les symptômes d'aura figurent des symptômes visuels, sensoriels, moteurs rétiniens ou touchant l'élocution et/ou le langage ou le tronc cérébral [2].

La crise migraineuse avec aura est précédée, comme la crise migraineuse sans aura, d'un prodrome. L'aura se manifeste ensuite, ce trouble neurologique s'installe entre cinq à vingt minutes et dure entre cinq minutes et une heure maximum. La migraine apparaît ensuite plus tard et l'aura disparaît complètement.

Les signes de ce trouble neurologique se manifestent sur le côté opposé de la migraine qui va apparaître.

Les symptômes typiques sont les suivants :

- **des troubles visuels** (les plus fréquents et présents dans 90% des cas) : points lumineux (phosphènes), amputation partielle de la vision que l'on peut observer dans la *Figure 3* (scotome), les deux associés (scotome scintillant), amputation d'un hémichamp visuel ...



Figure 3. Exemple de scotome scintillant [54]

- **des troubles sensitifs** : fourmillements touchant les doigts d'une main et remontant en quelques minutes sur l'avant-bras, puis le bras et l'hémiface homolatérale qui peuvent être suivis d'une diminution de la sensibilité (hypoesthésie).
- **des troubles du langage** (aphasiques) : mettre un mot à la place d'un autre, ou avoir un manque de mots et troubles de la compréhension [6].

A	Au moins 2 crises répondant aux critères B et C
B	Aura comprenant des troubles visuels, sensitifs et/ou de la parole ou du langage, tous entièrement réversibles, mais pas de symptôme moteur, basilaire ou rétinien
C	Au moins 3 des 6 caractéristiques : 1. Au moins un symptôme de l'aura se développe progressivement en ≥ 5 minutes 2. Deux ou plusieurs symptômes de l'aura surviennent successivement 3. Chaque symptôme de l'aura dure 5–60 minutes 4. Au moins un symptôme de l'aura est unilatéral 5. Au moins un symptôme est positif 6. L'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 minutes par une céphalée
D	N'est pas mieux expliqué par un autre diagnostic de l'ICHD-3 et un accident ischémique transitoire a été exclu

Tableau 2. Les critères diagnostiques ICHD-3 de la migraine avec aura de l'IHS

Les symptômes de l'aura peuvent varier d'une crise à une autre chez le même patient. En général, la céphalée fait suite à l'aura ou après un intervalle d'une heure maximum. L'aura peut également intervenir en même temps que la céphalée. Dans environ 5 % des cas, les patients peuvent également présenter des migraines avec aura type sans céphalée [2].

Les différentes phases cliniques de la migraine sont exposées dans *la Figure 4* :

- 1) La phase prémonitoire : les prodromes
- 2) L'aura
- 3) Les phases douloureuses
- 4) La résolution
- 5) Les postdromes

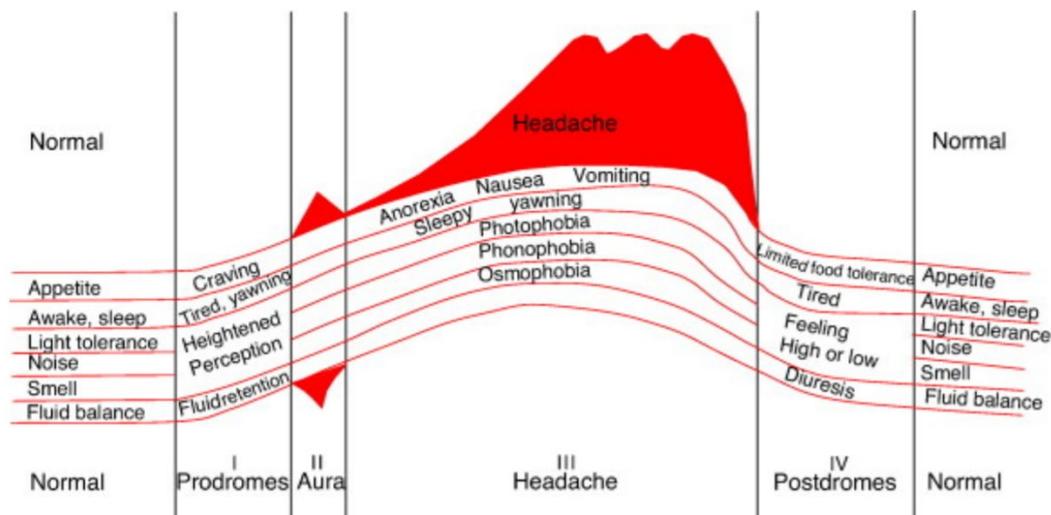


Figure 4. Les différentes phases cliniques de la migraine avec aura [7]

1.3. Physiopathologie

La migraine est une pathologie neurovasculaire complexe, qui peut impliquer de multiples gènes et leurs interactions avec l'environnement [8].

Au cours des années, plusieurs théories se sont affrontées sans pour autant s'exclure [107] :

- **La théorie vasculaire :**

Il y aurait dans un premier temps un spasme vasculaire, une vasoconstriction, observée au niveau des vaisseaux du cerveau. Cette vasoconstriction serait peut-être la conséquence de la libération de sérotonine (qui est vasoconstrictrice) et provoquerait un spasme vasculaire. L'aura résulte de la consommation de la sérotonine et la céphalée témoigne d'une vasodilatation « rebond » des vaisseaux cérébraux.

Il y aurait aussi un shunt artério-veineux: la vasoconstriction provoquerait une modification de la circulation qui irrigue le cerveau, avec une perte de sang en oxygène par dérivation vers le circuit veineux. Ce qui entraîne une modification d'oxygénation, une ischémie, qui entraîne le phénomène douloureux.

- **La théorie neurogène :**

Il y aurait un dysfonctionnement neuronal qui serait responsable de la migraine. Dans un premier temps, il y aurait une activation du nerf trijumeau qui entrainerait une modification de la perméabilité des vaisseaux cérébraux. Cela favoriserait

l'extravasation de certains médiateurs de l'inflammation qui provoquerait l'inflammation de la paroi vasculaire cérébrale et donc des phénomènes douloureux.

- **La théorie neuro-vasculaire (activation du système trigémino-vasculaire) :**

Les deux précédentes théories ont conduit au concept de la migraine comme un phénomène neurovasculaire. Il y aurait les anomalies neuronales qui se produisent et qui conduisent à des changements vasculaires, sensoriels modulant les voies de la détection de la douleur.

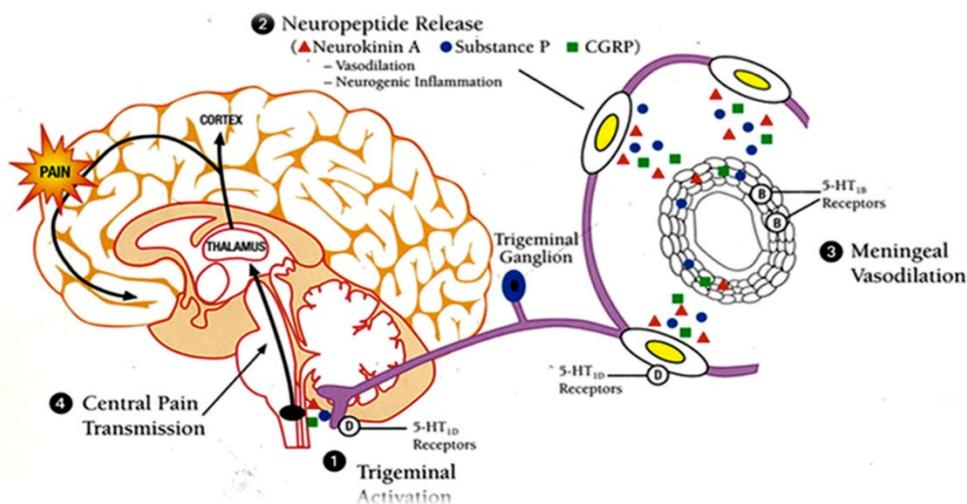


Figure 5. Les différentes étapes de la physiopathologie de la migraine [9]

Les différentes étapes de la théorie neuro-vasculaire sont les suivantes [Figure 5] :

- *1^{ère} étape* : Un facteur déclenchant (tel que le stress, manque ou excès de sommeil, menstruations, la lumière, l'alcool...) enclenche une vague de dépolarisation des neurones situés au niveau du cortex. Le prodrome apparaît et active le locus coeruleus.
- *2^{ème} étape* : Cette activation entraîne une augmentation de la libération d'adrénaline par les surrénales. L'activation des récepteurs de l'adrénaline au niveau des plaquettes entraîne une agrégation plaquettaire responsable d'un relargage de sérotonine dans le plasma et ainsi provoquerait une vasoconstriction des artères des méninges qui entraînerait un phénomène ischémique local.

- *3^{ème} étape* : La sérotonine libérée est alors ensuite rapidement dégradée, donc on observe une chute du taux de sérotonine plasmique et cérébrale. Puis une vasodilatation qui entraîne la céphalée.
- *4^{ème} étape* : Cette vasodilatation favorise l'extravasation de neuropeptides algogènes qui renforcent la douleur, mais également de substance dérivée de l'acide arachidonique, des médiateurs de l'inflammation qui aggravent alors les phénomènes de la douleur [10].

1.4. Les facteurs déclenchants

La migraine est une maladie complexe, qui partage à la fois des variables génétiques et environnementales.

Les patients migraineux sont prédisposés à des réactions neurovasculaires, qui sont déclenchées par une variété de facteurs externes (environnementaux) et endogènes, y compris la variation génétique et les facteurs épigénétiques, ainsi que par des modifications de la structure du cerveau [11].

Les facteurs déclenchants sont nombreux et variables. Ils varient selon les patients, mais aussi d'une crise à l'autre chez un même patient. Les facteurs déclenchants sont les éléments constitutifs du seuil de migraine. C'est l'abaissement momentané de ce seuil, à la suite de l'exposition d'un ou plusieurs facteurs, qui déclenche la crise. La population migraineuse, du fait d'un seuil particulièrement bas, va souffrir de crises plus ou moins régulières. La crise migraineuse peut se déclencher spontanément sans aucun facteur, mais peut aussi être provoquée par une association de plusieurs facteurs. La maladie migraineuse évolue donc avec des périodes de calme et avec des crises plus ou moins espacées. D'autres périodes seront une aggravation dû à un changement de rythme de vie, à des émotions fortes, de traumatisme, ou d'autres pathologies... [12]

Les facteurs déclenchants ne sont pas la cause de la migraine, mais ils agissent chez le patient prédisposé, le rendent plus vulnérable et favorisent donc le déclenchement de la crise de migraine.

Les facteurs de risque de la migraine peuvent être [6] :

- les facteurs émotionnels: traumatisme, dépression, stress, émotions négatives (colère, contrariété) ou positive (mariage, fête d'anniversaire) ...

- les facteurs physiques : effort physique important et inhabituel, période de décontraction
- les facteurs liés au sommeil : qualité, durée, horaire de lever et de coucher
- les changements climatiques : pression atmosphérique, température, hygrométrie
- les changements hormonaux : période cataméniale, contraception, grossesse...
- les facteurs alimentaires : un jeûne, un repas trop copieux, le café, l'alcool, le fromage, les agrumes, le chocolat, la charcuterie...
- les facteurs sensoriels : le bruit, les odeurs fortes, les lumières, les vibrations
- les changements de mode de vie : déménagement, nouveau travail, chômage ...

1.5 Diagnostic clinique

Le diagnostic de la migraine repose sur le trépied clinique suivant [2] :

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

Il est recommandé d'utiliser les critères diagnostiques établis par l'IHS de la migraine sans et avec aura que l'on retrouve dans *les Tableaux 1 et 2*.

Les critères sont limités et ne peuvent pas permettre le diagnostic de tous les cas possibles. En pratique, pour éviter de passer à côté d'un diagnostic de migraine, il est recommandé d'utiliser l'appellation « migraine probable » qui remplit l'ensemble des critères diagnostiques à l'exception d'un seul.

Deux diagnostics peuvent être évoqués à tort en cas de crise de migraine :

- une « sinusite », lorsque la douleur est frontale ou au niveau de la pommette
- une « névralgie d'Arnold », lorsque la douleur commence dans la région occipitale et se propage en avant dans la région de l'hémicrânie
- une « céphalée de tension » plus diffuse, non pulsative, non aggravée par l'effort, moins intense, sans signes digestifs.

1.6 Examens complémentaires

Selon les recommandations de la HAS [13], les examens complémentaires qui suivent le diagnostic de la migraine sont les suivants :

- TDM et IRM cérébrale :
 - ⇒ Il est recommandé de pratiquer un scanner ou une IRM cérébrale devant :
 - une céphalée d'apparition brutale (« en coup de tonnerre ») ;
 - une céphalée récente se différenciant de la céphalée habituelle ;
 - une anomalie à l'examen clinique.
 - ⇒ Il n'est pas recommandé de pratiquer un scanner ou une IRM cérébrale devant :
 - une migraine définie selon les critères IHS de la migraine avec ou sans aura ;
 - pour différencier une migraine d'une céphalée de tension.
- EEG :

Il n'y a pas d'indication à réaliser un EEG devant une migraine définie selon les critères IHS. L'EEG n'est pas recommandé pour éliminer une céphalée secondaire, l'imagerie cérébrale étant dans ce cas indiquée.
- Radiographie des sinus, du rachis cervical, examen ophtalmologique, examen orthoptique, échographie abdominale :

Il n'y a pas d'indication à réaliser ce type d'examen dans le bilan d'une migraine.

1.7 Évaluer le handicap du migraineux

La migraine est une pathologie invalidante en raison de la fréquence des crises (deux fois par mois ou plus), de la durée des crises (> 24 h), de l'intensité des crises (graves ou très graves), des signes digestifs concomitants et de l'altération de la qualité de vie professionnelle, sociale et familiale.

Selon le dictionnaire Larousse [41] « *Le handicap est défini par la limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société due à une altération des capacités sensorielles, physiques, mentales, cognitives ou psychiques.* »

Les sujets migraineux en période de crise peuvent être amenés à arrêter toute activité et à aller s'allonger dans le noir. Cela est lié à la douleur provoquée par la crise, mais aussi aux signes

qui l'accompagnent. En dehors des périodes de crises, le migraineux peut également se sentir menacé par la survenue d'une crise et donc s'empêcher certaines activités.

C'est donc le caractère très invalidant de la migraine qui motive une évaluation rigoureuse de son retentissement [14].

1.7.1 Agenda des crises

Lors d'une suspicion de migraine, il est fortement recommandé de demander au patient de tenir un agenda de la migraine. Cet auto-questionnaire permet d'améliorer le diagnostic et d'obtenir une évaluation plus objective pour le patient et pour le médecin. Il apprend au patient à faire la distinction entre les différentes céphalées et de mieux comprendre les facteurs déclenchants [15].

Cet agenda est une auto-observation : le patient va noter jour après jour pendant au moins un mois les informations concernant [14] :

- le nombre de jour de céphalées
- le type de céphalées (que le patient doit apprendre à différencier)
- le nombre de jours de prise d'anti-migraineux (nature du médicament et sa dose)
- les facteurs déclenchants.

Cet agenda permet au patient de reconnaître les céphalées chroniques et de reconnaître les céphalées liées à la surconsommation de plusieurs médicaments.

1.7.2 Échelle HIT-6

Le HIT-6 (Headache Impact Test) est une échelle d'évaluation de l'impact de la migraine sur la vie quotidienne à partir de 6 items [16]. Ceux-ci permettent d'évaluer la sévérité de la douleur avec 6 questions :

- 3 questions concernant l'impact pendant les crises
- 3 questions concernant l'impact global de la maladie

Items de réponse	Côte
Jamais	6
Rarement	8
De temps en temps	10
Très souvent	11
Tout le temps	13

Le score obtenu par le patient varie de 36 (impact faible) à 78 (impact majeur) et s'obtient en additionnant les scores de chaque item à chaque question. (ANNEXE 1)

1.7.3 Questionnaire MIDAS

L'échelle MIDAS (Migraine Disability ASsessment) est une échelle qui permet d'évaluer le handicap du migraineux. Ce questionnaire va évaluer la perte de productivité ou l'incapacité du sujet dans différents domaines sur un trimestre (dans sa vie professionnelle, domestique et sociale) [17].

Cette échelle est composée de cinq questions principales. Trois questions concernent le nombre de jours d'activités professionnelles, domestiques ou de loisirs perdus à cause de la migraine et deux autres questions évaluent le nombre de jours qui ont eu un impact sur la productivité du sujet. (ANNEXE 2)

La somme des réponses aux 5 questions permet de calculer le score de MIDAS, qui est divisé en quatre grades, degrés de perte de productivité :

- Grade I si moins de 6 jours de perte de productivité par trimestre
- Grade II entre 6 et 10 jours de perte de productivité par trimestre
- Grade III entre 11 et 20 jours de perte de productivité par trimestre
- Grade IV si plus de 20 jours de productivité par trimestre.

1.8 Évaluer le retentissement sur la qualité de vie

La migraine a un impact sur la qualité de vie des patients, des conséquences importantes sur la vie sociale familiale et professionnelle, non seulement pendant mais aussi entre les crises. Il est donc nécessaire d'intégrer la notion de qualité de vie dans l'évaluation du handicap de la maladie. Pour évaluer la qualité de vie, il est indispensable de disposer d'outils fiables et reproductibles [17,18].

- L'une des échelles spécifiquement conçues pour évaluer l'impact de la migraine sur la qualité de vie est le *Migraine-Specific Quality of Life Measure (MsQoL)*. Le MsQoL se compose de 14 items qui mesurent le degré d'influence de la migraine sur les activités quotidiennes du patient (vie sociale, travail...) et les émotions du patient pendant une période de 4 semaines [18].
- L'échelle *QVM (Qualité de Vie et Migraine)* est utilisée en France. Le QVM est un auto-questionnaire contenant 20 items ; les patients évaluent les items de 1 (pas du tout) à 5 (énormément). La réponse moyenne aux vingt questions est utilisée pour générer un indice global de qualité de vie. La somme des réponses aux différentes questions a été soustraite de 100 pour générer une valeur sur une échelle de 100 points, les valeurs les plus élevées correspondant à la meilleure qualité de vie. Le questionnaire permet de mesurer le retentissement émotionnel, la perturbation dans les activités quotidiennes, de travail, de loisirs ainsi que sur l'alimentation et la vie sexuelle [19].

Dans une étude menée en 2007 aux Etats-Unis, environ 75 % des patients migraineux déclarent rencontrer des difficultés à effectuer leurs activités du quotidien et 50 % indiquent avoir des crises sévères qui les poussent parfois à rester au lit [20].

L'évaluation de la qualité de vie du patient permet d'établir une meilleure relation avec le patient et donc d'optimiser la prise en charge des migraines [21].

En pratique, il est proposé d'utiliser l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression) pour évaluer la composante émotionnelle de la migraine [2].

II. Prise en charge de la migraine

Le traitement de la migraine est multiple.

Il repose sur l'éviction des facteurs déclenchants et sur deux types de traitements :

- **le traitement de crise** : proposé aux patients pour soulager la céphalée migraineuse et les signes associés.
- **le traitement de fond** : qui vise à diminuer la fréquence des crises.

La migraine est une maladie sous-diagnostiquée, avec 30 à 45 % des patients n'ayant jamais consulté pour leurs migraines et ayant recours à l'automédication [22].

Il est souvent utile de repérer les facteurs déclenchants de la migraine. Par autosurveillance, le patient peut identifier les facteurs susceptibles de déclencher ses crises et essayer de les éradiquer pour en diminuer la fréquence. Sont régulièrement mis en cause [37] :

- une exposition au stress et à la contrariété
- un relâchement après une période de stress (« migraine du week-end »)
- une exposition à du bruit, des lumières ou des odeurs particulières
- une cause hormonale (« migraine cataméniale »)
- une cause alimentaire (alcool, tanins des vins, tyramine des fromages affinés ou du chocolat, histamine de produits fermentés...).

Il est important de rappeler que ces facteurs ne sont pas exhaustifs et ils ne sont pas déclencheurs pour tous les patients. La tenue d'un agenda de la migraine est importante pour la prise en charge de la maladie, il permet ainsi d'identifier les facteurs déclenchants et de comprendre ceux qui sont reproductibles pour ainsi les empêcher. Cet agenda a également pour objectif de guider les professionnels de santé dans le choix du traitement de la migraine [38].

L'étude des comportements thérapeutiques des patients atteints de migraine montre une consommation importante d'antalgiques non spécifiques et la répétition de prises médicamenteuses lors d'une même crise, avec l'absence de soulagement significatif dans les deux heures (après le début de la crise) chez près de la moitié d'entre eux. Elle révèle également une sous-utilisation des traitements spécifiques qui pourrait soulager les patients lors des crises [2].

La SFEMC a préparé des lignes directives révisées afin de fournir aux professionnels de santé des recommandations pratiques et actualisées pour optimiser le diagnostic et le traitement de la migraine dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients concernés et de leurs proches [23].

1. La crise migraineuse [2,23,24]

L'objectif du traitement de la crise migraineuse est d'obtenir l'absence de douleur dans les deux heures qui suivent la prise du médicament. De plus, il faut évaluer le soulagement des symptômes associés (nausées, vomissements, phonophobie, photophobie...) et la capacité à reprendre des activités de la vie quotidienne.

1.1 Le traitement de la crise migraineuse

Dans le cas de crises, les objectifs du traitement sont les mêmes pour les migraines avec aura et sans aura. Il n'existe pas à ce jour de traitement pharmacologique efficace pour réduire la durée de l'aura.

Le traitement de la crise doit être le plus précoce possible. La prise en charge sera orientée selon l'intensité de la crise et selon l'efficacité observée des médicaments sur les crises antérieures.

Les traitements non spécifiques de la crise de la migraine sont décrits dans le *Tableau 3* et les traitements spécifiques sont décrits dans le *Tableau 4*.

1.1.1 Les traitements non spécifiques

Les traitements non spécifiques suivants ont prouvés leur efficacité :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : *kétoprofène, naproxène, ibuprofène et diclofénac* sont des traitements efficaces pour la crise migraineuse.
- l'acide acétylsalicylique (AAS) : *L'aspirine* seul est utilisé dans le traitement de la crise migraineuse ou en association avec le *métoclopramide* pour améliorer les troubles digestifs.
- *le paracétamol* : il est efficace pour réduire la douleur migraineuse pour les crises d'intensité légère à modérée avec peu de symptômes gênants.

En raison du risque d'abus médicamenteux, l'utilisation de paracétamol, d'aspirine et d'AINS ne doit pas dépasser les 14 jours par mois. Les opioïdes ne sont pas recommandés pour traiter les crises, car ils augmentent les nausées, les vomissements ainsi que le risque de mauvais usage et d'abus.

Les traitements non-spécifiques	Posologie (comprimés)	Effets indésirables	Contre-indications
Les anti-inflammatoires			
Ibuprofène	200, 400 mg Toutes les 8 heures Maximum 1200 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Atteintes digestives (diarrhée, nausées, constipation...) • Atteintes rénales • Allergies • Maux de tête et vertiges 	<ul style="list-style-type: none"> • ATCD d'allergie • ATCD de saignements digestifs • Ulcère de l'estomac ou duodénum • Insuffisance rénale ou hépatique • Grossesse
Kétoprofène	100, 150 mg Toutes les 12 heures Maximum 200 mg/jour		
Naproxène (pas AMM dans la crise de la migraine)	550, 1000 mg Maximum 1100 mg/jour		
Diclofénac (pas AMM dans la crise de la migraine)	25, 50, 100 mg Maximum 150 mg/jour		
L'acide acétylsalicylique			
Aspirine (pas d'AMM dans la crise de la migraine)	500, 1000 mg Toutes les 4 heures Maximum 3000 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Hémorragie • Allergie • Syndrome de Reye 	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcère gastroduodéal • Risque hémorragique • Grossesse • Asthme • Insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale sévère • Hypersensibilité
Aspirine + métoclopramide	1 sachet (900 mg + 10 mg) Toutes les 6 heures Maximum 3 sachets/jour	<p><u>Pour l'aspirine</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Hémorragie • Allergie • Syndrome de Reye <p><u>Pour le métoclopramide</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome dyskinétique • Agitation • Troubles psychiatriques, troubles endocriniens 	<p><u>Pour l'aspirine</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Hémorragie • Allergie • Syndrome de Reye <p><u>Pour le métoclopramide</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Parkinson • Antécédents de dyskinésies tardives aux neuroleptiques ou au métoclopramide, • Épilepsie • Hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive.
Le paracétamol			
Le paracétamol (pas d'AMM spécifique dans le traitement de la migraine)	500, 1000 mg Toutes les 4 à 6 heures Maximum 4 g /jour	Risque hépatotoxicité si la posologie est dépassée	Insuffisance hépatocellulaire sévère

Tableau 3. Traitements non spécifiques de la crise de la migraine [23]

1.1.2 Les traitements spécifiques

a) Les triptans

Les triptans constituent le traitement de référence de la crise migraineuse.

Ce sont des agonistes des récepteurs 5-HT_{1B}/5-HT_{1D}. Ils inhibent la libération de neuropeptides vasoactifs et pro-inflammatoires. Les triptans sont vasoconstricteurs.

Sept représentants se partagent cette classe médicamenteuse. Les données montrent que les triptans sont efficaces pour soulager la douleur migraineuse et sont supérieurs ou égaux aux AINS et au paracétamol [25].

Il existe des différences d'efficacité et de tolérance entre les différents triptans, mais ces différences sont minimales. Un patient non répondeur à un triptan peut répondre à un autre triptan, car il n'y a pas d'effet de classe. Un patient non répondeur à un triptan lors de la première crise peut ensuite être répondeur. Avant de conclure à l'inefficacité d'un triptan, il est recommandé de tester sur au moins 3 crises, sauf mauvaise tolérance [13].

Environ 30 à 40 % des personnes souffrant de migraine disposent d'une efficacité et/ou d'une tolérance insuffisante aux triptans [26]. Une partie des patients dont l'efficacité et/ou la tolérance à un triptan sont insuffisantes pourraient bénéficier du passage à une dose plus élevée du même triptan, du passage à une formule différente, de la prise du triptan plus tôt dans la crise et/ou de l'association d'un triptan et d'un AINS.

Il existe des facteurs qui augmentent le risque d'une efficacité et/ou d'une tolérance insuffisante des triptans : les crises avec aura, une sévérité initiale des céphalées, une photophobie, une phonophobie, des nausées et une dépression.

Les triptans sont contre-indiqués chez les patients présentant un risque cardiovasculaire accru et également en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

En raison du risque potentiel de céphalées dues à une surconsommation de médicaments, l'utilisation de triptans ne devrait pas dépasser régulièrement huit jours par mois.

b) Les gépants

Les gépants sont de petits antagonistes du récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP).

Il n'existe pas actuellement de preuves concernant l'efficacité des gépants par rapport aux autres traitements antimigraineux et chez les patients dont l'efficacité et/ou la tolérance aux triptans sont insuffisantes.

Les gépants semblent causer moins d'effets indésirables que les triptans, mais pourraient potentiellement comporter un risque cardiovasculaire, bien que les preuves pour soutenir ou réfuter cette préoccupation ne soient pas disponibles pour le moment [28]. Actuellement, les gépants n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché en France.

c) Les dérivés ergotés

L'ergotamine (combiné avec la caféine) peut encore être utilisée dans le traitement de la migraine. Les dérivés ergotés exercent une action agoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1B}/5-HT_{1D} et inhibent l'inflammation neurogène et la vasodilatation supposées à l'origine de la céphalée. Ce sont des vasoconstricteurs.

Les dérivés ergotés sont associés à de nombreux effets indésirables et sont contre-indiqués pour les patients présentant un risque cardiovasculaire accru.

Les traitements spécifiques	Posologie (comprimés)	Effets indésirables	Contre-indications
Les triptans			
Almotriptan	12,5 mg Maximum 25 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Étourdissements, somnolence, asthénie • Oppression thoracique, une sensation de serremments au niveau de la gorge et des bouffées • Syndromes sérotoninergiques • Hypertension • Paresthésie des extrémités 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie coronarienne • Syndrome de Wolff-Parkinson-White • Infarctus du myocarde • Maladie artérielle périphérique • Syndrome de Raynaud • Accident ischémique transitoire et accident vasculaire cérébral • Hypertension non contrôlée • Insuffisance hépatique ou rénale grave • Traitement simultané avec un inhibiteur de la MAO • Allergie croisée avec les sulfamides (sauf pour le Rizatriptan et le Zolmitriptan)
Eletriptan	20, 40 mg Maximum 80 mg/jour		
Forvatriptan	2,5 mg Maximum 5 mg/jour		
Naratriptan	2,5 mg Maximum 5 mg/jour		
Rizatriptan	5, 10 mg Maximum 20 mg/jour		
Sumatriptan	50 mg Maximum 300 mg/jour 10/20 mg (spray nasal) Maximum 40 mg/jour 6 mg (injection sous cutané) Maximum 12 mg/jour		
Zolmitriptan	2,5 mg Maximum 10 mg/jour		

Tableau 4. Les traitements spécifiques de la crise de la migraine : les triptans [23]

1.2 La stratégie thérapeutique

La stratégie recommandée est décrite dans *la Figure 6*.

- **Étape 1 : Traitement de la crise**

Il doit être le plus précoce possible. Selon l'intensité de la crise et l'efficacité des médicaments lors des crises antérieures, en fonction du patient, il peut être :

- *non spécifique* (AINS dont aspirine ou paracétamol seul) en cas de crise légère à modérée
- *spécifique* par triptan en cas de crise sévère d'emblée ou résistant aux AINS.

En cas de crise avec aura, il est recommandé d'attendre le début de la céphalée pour utiliser les triptans ou les dérivés ergotés.

- **Étape 2 : Évaluation du traitement après 2 heures**

- En cas de soulagement significatif et de bonne tolérance du traitement 2 heures après 1 prise unique, le traitement ne doit pas être modifié.
- Si le traitement non spécifique révèle une inefficacité à 2 heures, et/ou plusieurs prises, et/ou une mauvaise tolérance, et/ou une reprise d'activité retardée et anormale, l'ordonnance pour la crise suivante comportera un AINS à prendre d'emblée et un triptan ou un dérivé ergoté à prendre en l'absence de soulagement 2 heures après la prise de l'AINS.

- **Étape 3 : Évaluation de la fréquence des crises**

La tenue d'un agenda des crises est recommandée (date de survenue, durée, intensité de la douleur, traitement prescrit ou non). (ANNEXE 3)

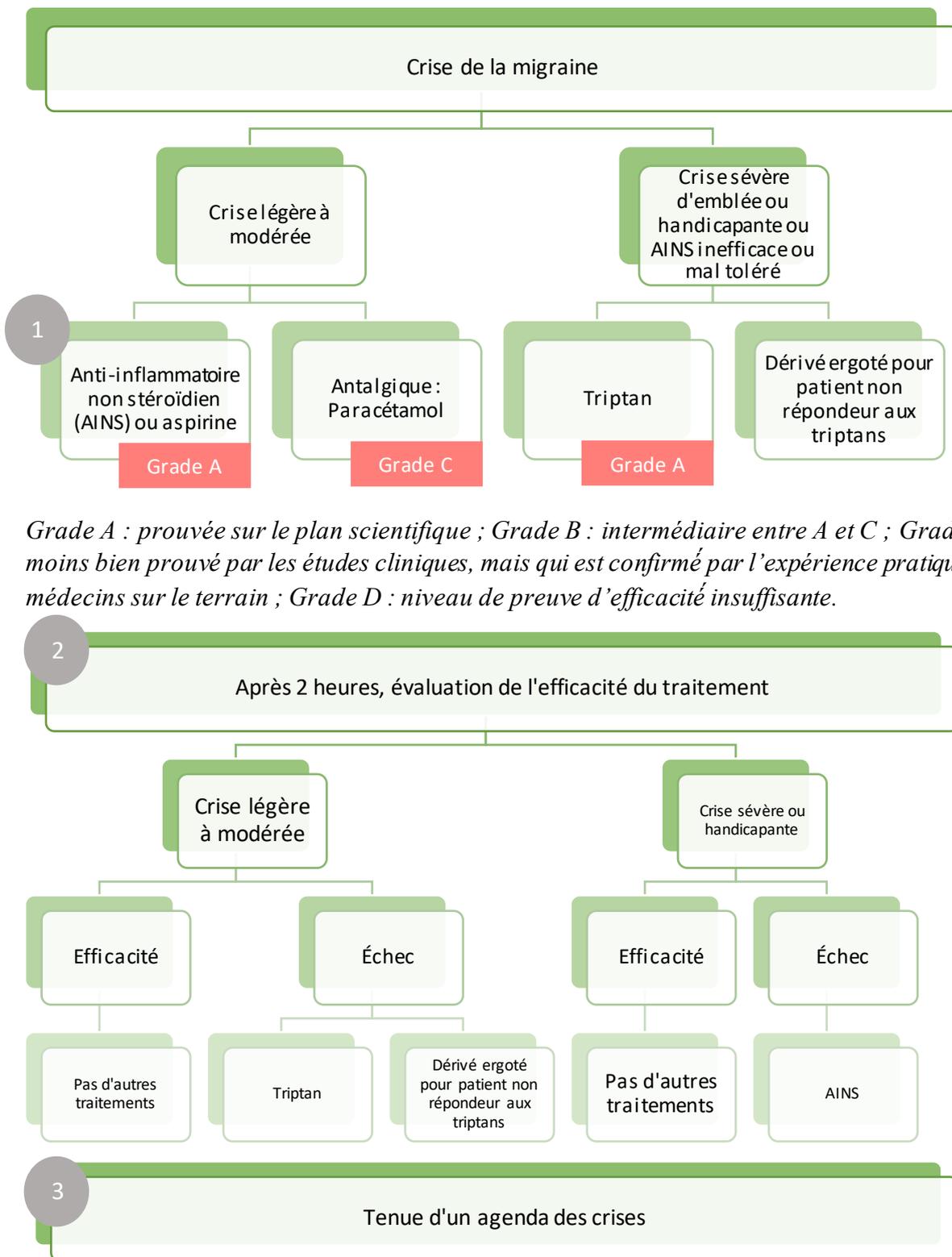


Figure 6. Prise en charge de la crise de migraine [24]

R1	Expliquer les objectifs du traitement de la crise, à savoir le soulagement complet de la céphalée deux heures après la prise du médicament, avec une réponse soutenue pendant 24 heures et sans effets indésirables.
R2	Expliquer aux patients souffrant de migraine avec aura qu'il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique dont l'efficacité est prouvée pour stopper l'aura
R3	Expliquer que les traitements de crise doivent être pris le plus précocement possible (dans l'heure qui suit le début de la céphalée), avec une posologie adéquate et une voie d'administration adaptée à la sévérité des symptômes digestifs
R4	Expliquer que l'utilisation des traitements spécifiques de la crise doit être limitée à un maximum de huit jours par mois, car la surconsommation de médicaments entraîne un risque de céphalée de surconsommation de médicaments.
R5	Encourager les patients à utiliser un agenda des crises (fréquence des maux de tête, intensité et traitement), qui sera revu à chaque visite.
R6	Prescrire en cas de crise un AINS et/ou un triptan, tous deux choisis en fonction des traitements précédents et de la préférence du patient
R7	Fournir une éducation thérapeutique au patient concernant la stratégie de traitement de la migraine aiguë : a. Lorsque la céphalée est légère, le patient doit prendre un AINS, et ajouter un triptan en cas de réponse insuffisante après une heure. b. Lorsque la céphalée est modérée ou sévère, le patient doit prendre un triptan et ajouter un AINS en cas de réponse insuffisante après une heure. c. En cas de migraine avec aura, le patient doit prendre un AINS au début de l'aura et un triptan au début de la céphalée.
R8	Évitez de prescrire des opiacés pour traiter la migraine en raison des risques de mésusage, d'abus et de céphalées par surconsommation de médicaments.
R9	Prescrire une combinaison de paracétamol et de métoclopramide chez les patients présentant des contre-indications ou une intolérance aux AINS, à l'aspirine et aux triptans.
R10	Prescrire du métoclopramide oral ou parentéral pour traiter les crises avec nausées ou vomissements sévères.
R11	Expliquer que l'efficacité et la tolérance du traitement de la crise sont évaluées après trois crises, et prévoir une visite de suivi.

Tableau 5. Les Recommandations de la SFEMC [23]

2. Le traitement de fond de la migraine

L'objectif du traitement de fond de la migraine est la diminution de la fréquence, la durée et/ou de la sévérité des crises ainsi que la prévention d'un abus médicamenteux des traitements de crise pour améliorer la qualité de vie du patient.

Dans la migraine avec aura, les objectifs sont également de réduire la fréquence, la durée et la sévérité des auras. La migraine avec aura est généralement traitée avec les mêmes traitements de fond que la migraine sans aura.

En pratique, un traitement de fond est recommandé lorsque la fréquence des crises est supérieure à deux jours par semaine, depuis trois mois ou plus [29]. Les traitements de fond sont présentés dans le *Tableau 6*.

2.1 Traitement de fond

a. Les bêta-bloquants

Habituellement les bêtabloquants sont utilisés dans des pathologies cardiaques telles que la cardiomyopathie, les extrasystoles... Ils ont un effet bradycardisant, antihypertenseur et antiarythmique [30].

Dans la migraine parmi les bêtabloquants, le métoprolol et le propranolol sont efficaces et les seuls à disposer d'une indication spécifique dans le traitement de fond de la migraine. Les bêtabloquants sont particulièrement intéressants lorsque le stress est un facteur déclenchant ; ils n'ont pas d'activité sur la vigilance et la mémoire. En cas de traitement de fond par bêtabloquant, le traitement de la crise de migraine par triptan est possible [24].

b. L'amitriptyline

L'amitriptyline est un antidépresseur, inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine. Les données montrent que l'amitriptyline a une efficacité dans la migraine comparable à celle du propranolol [31].

c. Flunarizine

La flunarizine, un inhibiteur des canaux calciques sans influence sur la pression artérielle, est efficace dans le traitement de fond de la migraine épisodique [32]. La flunarizine possède une action antihistaminique H1, antidopaminergique et anticholinergique.

Son utilisation dans le traitement de fond de la migraine reposerait sur l'opposition de façon sélective à l'entrée des ions calciques de la cellule. La flunarizine peut induire un parkinsonisme, dont le risque augmente avec l'âge, la présence de comorbidités, l'exposition à des doses élevées et une durée d'exposition longue [33]. En France, sa prescription est limitée à six mois.

d. Les anticonvulsivants

Le topiramate et l'acide valproïque sont les antiépileptiques les plus étudiés dans le traitement de fond de la migraine.

- Le topiramate est un anticonvulsivant qui dispose d'une indication d'AMM dans le traitement prophylactique de la migraine de l'adulte après évaluation rigoureuse des alternatives thérapeutiques possibles.
- L'acide valproïque n'a pas d'AMM dans la migraine, mais il est prouvé qu'il peut avoir une certaine efficacité dans la migraine [34].

e. Les antimigraineux [35]

- **Pizotifène**

Le pizotifène est un dérivé tricyclique aux propriétés antisérotoninergiques, antihistaminiques et anticholinergiques. Il modifie le terrain migraineux en s'opposant à plusieurs niveaux aux médiateurs chimiques responsables de la crise migraineuse [36].

- **Oxétérone**

L'oxétérone est un antisérotonine, antihistaminique H1 et antiémétique. Il existe des preuves limitées de l'efficacité de l'oxétérone.

Les traitements de fond	Posologie (comprimés)	Effets indésirables	Contre-indications
Les bêtabloquants			
Propranolol	20 – 240 mg 40 mg 1 à 3 fois/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Asthénie • Fatigue à l'effort • Dépression 	<ul style="list-style-type: none"> • Asthme • Bronchopneumopathie chronique obstructive • Insuffisance cardiaque • Troubles artériels • Bradycardie
Metoprolol	50 – 200 mg 100mg 1 fois/jour		
L'amitriptyline			
Amitriptyline (hors AMM dans la migraine)	10 – 100 mg 25 mg 1 fois/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Sécheresse de la bouche • Somnolence • Prise de poids 	<ul style="list-style-type: none"> • Glaucome • Adénome de la prostate
La Flunarizine			
Flunarizine	5 – 10 mg 5 mg 1 fois/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence • Prise de poids • Dépression • Parkinsonisme 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes préexistants de maladie de Parkinson • ATCD de symptômes extrapyramidaux • Maladie dépressive ou ATCD de syndrome dépressif • Grossesse
Les anticonvulsivants			
Topiramate	50 – 200 mg 100 mg 1 à 2 fois/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Paresthésie • Perte de poids • Vertiges • Dépression 	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • Glaucome • Maladie pulmonaire sévère • Insuffisance rénale • Insuffisance hépatique
Valproate (hors AMM dans la migraine)	250 – 2000 mg 750 mg 1 à 2 fois/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Nausée • Prise de poids • Somnolence • Alopécie • Tremblements • Hépatite 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie du foie • Grossesse • Maladie mitochondriale
Les antimigraineux			
Oxéterone	60 – 180 mg 120 mg 1 fois/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence • Diarrhées • Parkinsonisme 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes préexistants de maladie de Parkinson • Grossesse
Pizotifène	50 – 300 mg 150 mg 1 fois/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Sédation • Prise de poids 	<ul style="list-style-type: none"> • Obésité • Glaucome • Adénome de la prostate • Grossesse

Tableau 6. Les traitements de fond de la migraine [23]

2.2 Stratégie thérapeutique [23,24]

La stratégie recommandée est décrite dans *la Figure 7*.

- **Étape 1 : Indication d'un traitement de fond**

Le traitement de fond s'appuie sur l'analyse des crises (la fréquence, l'intensité et le retentissement sur la qualité de vie) et de la consommation médicamenteuse, données recueillies sur un agenda de migraine et un questionnaire de qualité de vie (HIT-6). Le traitement de fond de la migraine est recommandé dès lors que la fréquence et l'intensité des crises provoque une incapacité à participer aux activités familiales, sociales et professionnelles, mais aussi pour éviter un abus médicamenteux des traitements de crise (supérieur à 6 à 8 prises mensuelles depuis 3 mois, même efficaces).

- **Étape 2 : Initiation du traitement**

Expliquer le délai d'action de 4 à 6 semaines et également expliquer l'objectif du traitement, c'est-à-dire une diminution de la fréquence et/ou de l'intensité des crises (suppression exceptionnelle).

Débuter par une monothérapie à dose faible, progressivement croissante.

- **Étape 3 : Choix du traitement de fond**

Le choix du traitement va tenir compte des caractéristiques du patient (pathologie et traitements, grossesse ...) et du médicament (contre-indications, effets indésirables)

En première intention, sont recommandés les bêtabloquants (propranolol, métoprolol) ou en cas d'intolérance ou de contre-indication, le topiramate. L'amitriptyline, l'oxétorone et le pizotifène peuvent représenter une alternative pour certains patients en cas de contre-indication aux bêtabloquants et au topiramate.

La durée de traitement ne devra pas dépasser 6 mois, avec évaluation après 3 mois.

Selon la HAS, après échec d'au moins 2 traitements de fond, un anticorps monoclonal anti-CGRP ou la toxine botulinique A z

La flunarizine ne doit être utilisée que lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées, et pendant une période n'excédant pas 6 mois. En absence de réponse après 8 semaines, le traitement sera arrêté.

- **Étape 4 : Crises lors du traitement de fond**

Si des crises réapparaissent 6 à 12 mois après l'arrêt d'un traitement de fond qui s'est avéré efficace, le même traitement de fond peut être réinstauré.

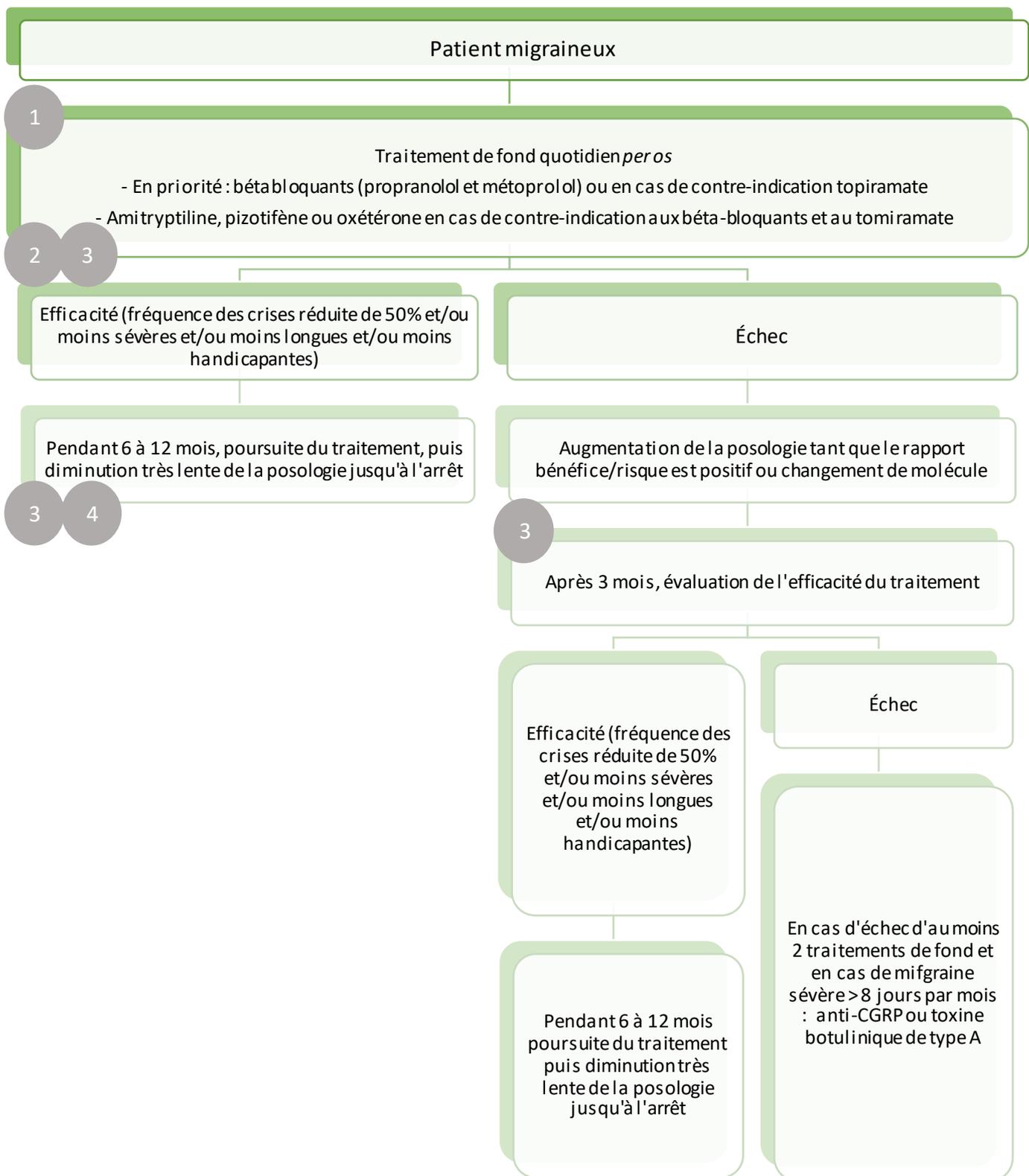


Figure 7. Prise en charge du traitement de fond de la migraine [24]

R15	Déterminer l'éligibilité de chaque patient à un traitement de fond en fonction de la préférence du patient, de l'agenda des crises, des critères de migraine sévère et de la migraine chronique, des échelles HIT-6 et HAD.
R16	Initier un traitement de fond chez tout patient : a. Utilisant des médicaments aigus huit jours ou plus par mois depuis au moins trois mois b. Avec une migraine sévère selon les critères français c. Avec une migraine chronique selon les critères ICHD-3 d. Avec une échelle HIT-6 de 60 ou plus e. Avec des crises de migraine malgré l'optimisation du traitement aigu.
R17	Expliquez les objectifs du traitement de fond de la migraine a. L'objectif est de réduire les jours de migraine mensuels de 50% dans la migraine épisodique et de 30% dans la migraine chronique b. L'efficacité sera jugée au cours du troisième mois de traitement (semaines 8-12) c. La prophylaxie vise également à réduire la consommation de traitements de crise, l'intensité et la durée des crises, et à améliorer la qualité de vie. d. L'échec peut être dû à une efficacité et/ou une tolérance insuffisante.
R18	Commencer un traitement de fond orale en monothérapie et à faible dose, et augmenter progressivement pour atteindre la dose quotidienne optimale, en tenant compte des effets secondaires possibles.
R19	Expliquer que l'adhésion à la prophylaxie est obligatoire. Le cas échéant, prescrire une dose quotidienne unique pour améliorer l'observance.
R20	Prescrire le propranolol ou le métoprolol en tant que médicament de première intention chez tout patient souffrant de migraine (en tenant compte des contre-indications), en raison du haut niveau de preuve de son efficacité
R21	Prescrire l'amitriptyline, le candésartan ou le topiramate en première intention chez les patients souffrant de migraine en cas de contre-indication aux bêta-bloquants, en fonction des préférences et des comorbidités du patient.
R22	Prescrire le topiramate comme médicament de première intention chez tout patient approprié souffrant de migraine chronique, en raison du haut niveau de preuve de son efficacité.
R23	Prescrire une autre prophylaxie recommandée chez les patients souffrant de migraine chronique et ne convenant pas au topiramate, en fonction des préférences et des comorbidités du patient.
R24	Chez les patients souffrant de migraine chronique et de céphalées de surconsommation de médicaments, prescrire un médicament prophylactique de première intention et conseiller un retrait ambulatoire du médicament aigu surconsommé.
R25	Évaluer l'efficacité, la tolérance, l'observance et le poids de la migraine par un entretien, l'examen du calendrier et l'utilisation systématique des échelles HIT-6 et HAD à chaque visite. L'efficacité du traitement de fond doit être évaluée après le troisième mois de traitement, sauf pour l'onabotulinumtoxinA dont l'efficacité doit être évaluée après six mois.
R26	En cas d'efficacité et de bonne tolérance, poursuivre la prophylaxie pendant 6 à 12 mois, puis diminuer lentement avant d'envisager l'arrêt. Reprendre le même traitement si la fréquence des crises augmente à nouveau pendant la diminution ou après l'arrêt.

Tableau 7. Les recommandations de la Société française d'études des migraines et céphalées [23]

3. Autres traitements : non médicamenteux

3.1 Les traitements neuromodulateurs [39,40]

Les traitements neuromodulateurs consistent en l'envoi de courants électriques, ou de champs magnétiques non invasifs, afin de créer une stimulation électrique qui permet de soulager la douleur. Il en existe trois types :

- *la stimulation magnétique transcrânienne non invasive* : un dispositif de poche appliqué à l'arrière de la tête peut soulager la migraine aiguë. Le dispositif qui utilise un brassard pour délivrer un stimulus cutané électrique non douloureux (appelé neuromodulation électrique à distance) peut soulager la douleur migraineuse aiguë.
- *la stimulation du nerf vague* : un stimulateur qui se place au niveau du cou qui permet de stimuler le nerf vague par voie transcutanée et est efficace dans le traitement de la crise migraineuse.
- *la stimulation du nerf trijumeau* : un dispositif appliqué sur le front provoque une stimulation nerveuse supraorbitaire transcutanée (t-SNS) dont l'objectif est de venir stimuler le nerf trijumeau afin de réduire les crises migraineuses. Il peut être utilisée chez les patients de plus de 18 ans pour traiter les crises migraineuses aiguës (avec ou sans aura) ou pour réduire la fréquence des attaques chez certains patients.

Les dispositifs neuromodulateurs non invasifs n'ont pas d'effets indésirables importants. Les traitements invasifs ne sont disponibles que dans les centres spécialisés et présentent des risques plus importants que les traitements non invasifs.

3.2 Les techniques de relaxation

La relaxation, le rétrocontrôle (biofeedback) et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress ont fait preuve d'efficacité, et peuvent être envisagés dans certains cas en fonction du profil psychologique du patient [13].

3.2.1 L'hypnose

L'hypnose (du grec hypnoûn, s'endormir) est définie comme un état de la conscience particulier : entre la veille et le sommeil, provoqué par la suggestion [41].

Dans le domaine de la santé, l'hypnose n'a plus à faire ses preuves. Par exemple, en odontologie, les techniques d'hypnose ont permis d'observer une réduction des doses d'anesthésiques et d'antalgiques post-opératoire [42].

Il a été démontré que les techniques d'hypnothérapie et de relaxation sont efficaces pour réduire l'activité des céphalées à court terme et à long terme. L'hypnose ne présente pas d'effets indésirables [43].

3.2.2 Le yoga [44]

C'est une discipline du corps et une discipline spirituelle qui vise à libérer l'esprit des contraintes du corps par la maîtrise de ses mouvements, de son rythme cardiaque et de son souffle.

Il a été démontré que le yoga en tant que thérapie complémentaire dans la migraine est plus efficace que la thérapie médicamenteuse seule. Le yoga peut donc être utile à intégrer dans une intervention rentable et sûre dans la gestion de la migraine.

3.2.3 Le biofeedback [45, 46, 47]

Le principe du biofeedback consiste à surveiller les paramètres du corps et à utiliser différentes techniques pour ramener le corps et le cerveau dans un état de relaxation. Des électrodes sont utilisées pour surveiller le rythme cardiaque, la pression sanguine, les ondes cérébrales, la respiration, la transpiration de la peau et la tension musculaire. Ces réactions corporelles changent en fonction du niveau de stress.

Une étude publiée en 2010 concernant l'efficacité du biofeedback montre un taux de réponse de 70 % (diminution de 50 % de la fréquence des migraines) chez les patients traités [46].

Avec le biofeedback, le patient va prendre conscience de la tension des muscles de la mâchoire et du visage à l'aide d'électrodes, et va être capable de les détendre consciemment. Avec le temps, le patient devient capable de détendre le muscle partout, même sans l'équipement.

Une autre technique très puissante consiste à respirer de manière à ralentir le cœur et à diminuer la réponse au stress. Certains thérapeutes utilisent des programmes informatiques qui peuvent trouver le rythme respiratoire optimal pour détendre une personne spécifique.

Le biofeedback est une technique reconnue dans le contrôle de la migraine. Des études [45, 46, 47] ont démontré que le biofeedback peut contribuer à réduire la fréquence et la gravité des maux de tête.

Le biofeedback n'a aucun effet indésirable. Cependant, il exige un engagement de la part du patient. Il n'est pas facile de trouver un thérapeute formé et disposant de l'équipement nécessaire.

3.3 Les autres méthodes

Il existe de nombreuses alternatives pour traiter la migraine grâce à une médecine dite plus traditionnelle. Dans cette médecine douce, nous retrouvons les traitements naturels issus de plantes ou de minéraux. En effet la phytothérapie, l'oligothérapie, la gemmothérapie ou l'homéopathie peuvent être vues comme des alternatives de traitement.

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité de l'acupuncture, de l'homéopathie et des manipulations cervicales dans la prévention de la migraine [13].

4. Les nouveaux traitements : les anti-CGRP [48,49,52]

Le CGRP est une petite molécule qui est naturellement présente dans notre cerveau et dans notre corps. Ce neuropeptide a un rôle clé dans l'homéostasie, l'homéostasie étant l'équilibre du milieu intérieur. Elle est sécrétée dans toutes les situations de danger et a deux effets principaux :

- stimuler les nocicepteurs, ce qui produit une douleur qui est un signe d'alarme.
- Entraîner une vasodilatation, favorisant une réaction inflammatoire de défense.

Le CGRP est donc un neuropeptide vasodilatateur important dans la transmission de la douleur.

Pour exercer une action, ce peptide doit se lier à son récepteur. Quand cette liaison est effective cela provoque donc une dilatation des vaisseaux sanguins et joue aussi un rôle dans la transmission de la douleur.

Or, chez les migraineux cette réponse est exagérée car le cerveau est hypersensible aux changements d'état. Le CGRP est libéré au niveau du système trigémino-vasculaire, ce qui

induit une stimulation des récepteurs à la douleur ainsi qu'une vasodilatation et une inflammation au niveau des méninges.

Des études cliniques ont démontré le rôle du CGRP dans la migraine qui se traduit par une augmentation du CGRP intraveineux pendant une céphalée [48, 49, 52].

Les patients migraineux ont donc un taux de CGRP circulant plus élevé et sont plus sensibles à cette protéine qui est puissamment vasodilatatrice et algogène. Des études cliniques [48, 49, 52] ont montré que si du CGRP est injecté par voie intraveineuse chez des migraineux, cela peut induire chez plus de 80 % d'entre eux une crise migraineuse. En administrant du CGRP par voie intraveineuse, il est donc possible d'induire des céphalées migraineuses chez les patients souffrant de migraine. A contrario, chez un non migraineux, l'administration de CGRP intraveineux ne déclenchera pas de crise [50].

Des analyses ont montré la supériorité anti-CGRP par rapport au placebo en ce qui concerne la rapidité d'apparition de l'efficacité, l'obtention d'une réponse avec une réduction de 75% voire 100% du nombre mensuel de jours de migraine, le taux d'efficacité chez les patients les plus sévèrement atteints (échec antérieur de la prophylaxie et/ou surconsommation de médicaments), la réduction de l'impact fonctionnel lié à la migraine et l'amélioration de la productivité et de la qualité de vie [50].

Le CGRP est libéré en réponse à l'activation du nerf trijumeau. Il va dilater les vaisseaux sanguins crâniens et transmettre les signaux douloureux de ces vaisseaux vers le système nerveux. Cela va induire une boucle, avec la libération d'une quantité supplémentaire de CGRP, avec pour résultat une dilatation des vaisseaux et une perception de la douleur encore plus prononcée.

Si l'on fait le lien avec l'émergence des thérapies ciblées, cette compréhension de la maladie permet de donner une nouvelle approche au traitement de cette pathologie : essayer de bloquer le CGRP pour prévenir des crises de migraine.

Le neurologue américain David Dodick estimait, dans Science magazine, en 2016 que le CGRP était « la meilleure cible déjà validée pour la migraine » [108]. Pour les spécialistes, les anti-CGRP pourraient donc bien transformer le traitement de fond de la migraine sévère tout comme les triptans avaient bouleversé celui des crises dans les années 1990. Jusqu'à présent on prescrivait des traitements non spécifiques comme des anti-dépresseurs chez des personnes ne souffrant pas de dépression.

Avec l'arrivée des médicaments anti-CGRP, décrits dans le *Tableau 8*, nous disposons d'une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement de fond spécifique contre cette pathologie.

	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab
Nom de marque	Aimovig®	Emgality®	Ajovy®
Cible de l'anticorps	Récepteur du CGRP	CGRP	CGRP
Retour HAS	SMR modéré ASMR inexistant	SMR important ASMR inexistant	SMR modéré ASMR inexistant
Effet indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur et rougeur à l'injection • Constipation • Allergies 		
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Infarctus du myocarde • AVC • Grossesse 		

Tableau 8. Synthèse des anti-CGRP disponible en France [23]

III. Les spécificités de la prise en charge de la migraine chez la femme

La migraine est un trouble essentiellement féminin. La prévalence de la migraine sur une année est presque trois fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes (17 contre 6 %) et son incidence sur la vie entière est plus de deux fois supérieure (43 contre 18 %) [3, 56].

La ménarche, les menstruations, la grossesse et la ménopause, ainsi que l'utilisation de contraceptifs oraux et de traitements hormonaux substitutifs (THS), peuvent influencer l'apparition de la migraine.

Jusqu'à la puberté, la migraine touche les deux sexes de manière égale [3]. Comme exposé dans la Figure 8 ; après la ménarche la prévalence de la migraine augmente chez les femmes [57]. Le mécanisme de la différence entre les sexes dans la migraine n'est pas clair, même si l'on considère que les stéroïdes sexuels endogènes jouent un rôle important.

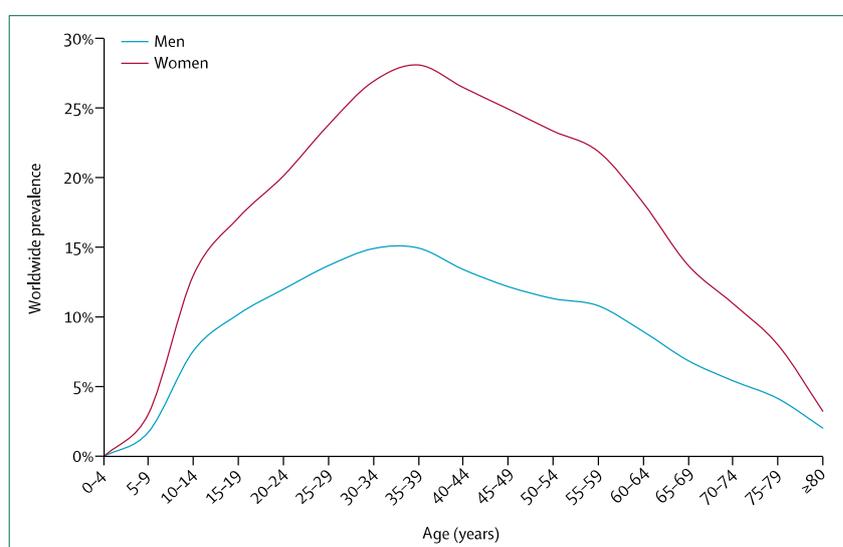


Figure 8. Prévalence mondiale de la migraine normalisée par âge chez les hommes et les femmes [58]

1. Hormones endogènes et migraine

Le cycle reproductif de la femme est régulé par l'axe hypo-thalamique-hypophysaire-ovarien par la libération d'œstrogènes et de progestérone. Les variations des niveaux de ces hormones et de leur rétroaction régulent le cycle menstruel, la grossesse et la ménopause (Figure 9) [59].

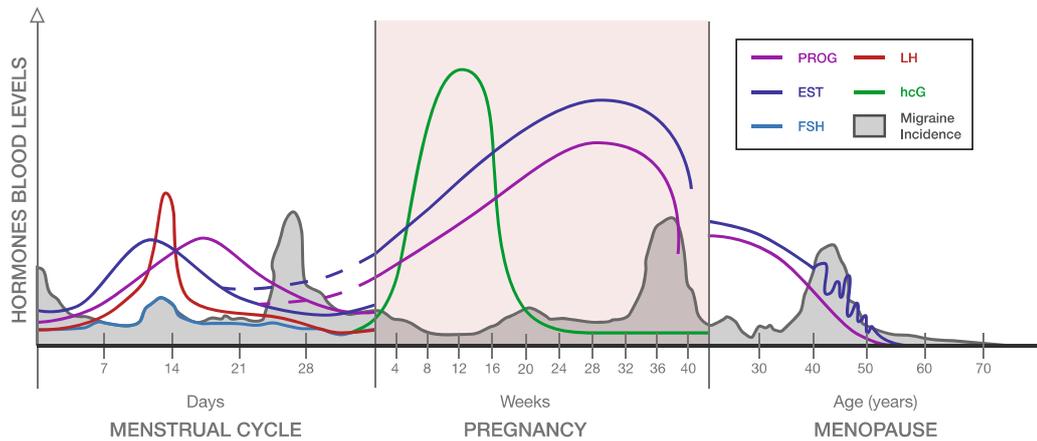


Figure 9. Changements hormonaux et incidence de la migraine chez les femmes [59]

Les fluctuations oestrogéniques modulent : le système sérotoninergique, les opioïdes endogènes, les prostaglandines, le magnésium intracérébral et le monoxyde d'azote (NO). Ces différents substrats sont impliqués dans la régulation du système trigémino-vasculaire. [60] Comme décrit précédemment, les processus initiateurs de la migraine comprennent l'activation et la sensibilisation de la voie trigémino-vasculaire.

L'estradiol semble avoir un effet direct sur l'expression des gènes. Chez les femmes atteintes de migraine, l' 17β -estradiol à des doses physiologiques semble réduire de manière significative l'inflammation en diminuant l'expression de l'ARNm et par conséquent de CGRP, d'interleukine (IL)- 1β et la production de NO [61,62].

1.1 Migraine et vie hormonale de la femme : la puberté

Après la puberté, on assiste à l'émergence d'une prédominance féminine chez les migraineux, et l'adolescence peut donc être une période de maux de tête pénibles, avec une estimation globale de 5 à 10 % d'enfants souffrant de migraine [63].

Il est difficile de diagnostiquer la migraine à ce stade de la vie d'une jeune femme. Lorsque les femmes vieillissent et que les maux de tête s'installent, la migraine peut être plus facilement identifiable et diagnostiquée avec plus de précision, mais elle n'est toujours pas traitée de manière adéquate [63].

1.1.1 Migraine et cycle menstruel [59]

Un cycle menstruel dure environ 28 jours et se compose de deux phases : la phase folliculaire ou proliférative et la phase lutéale ou ovulatoire (Figure 10).

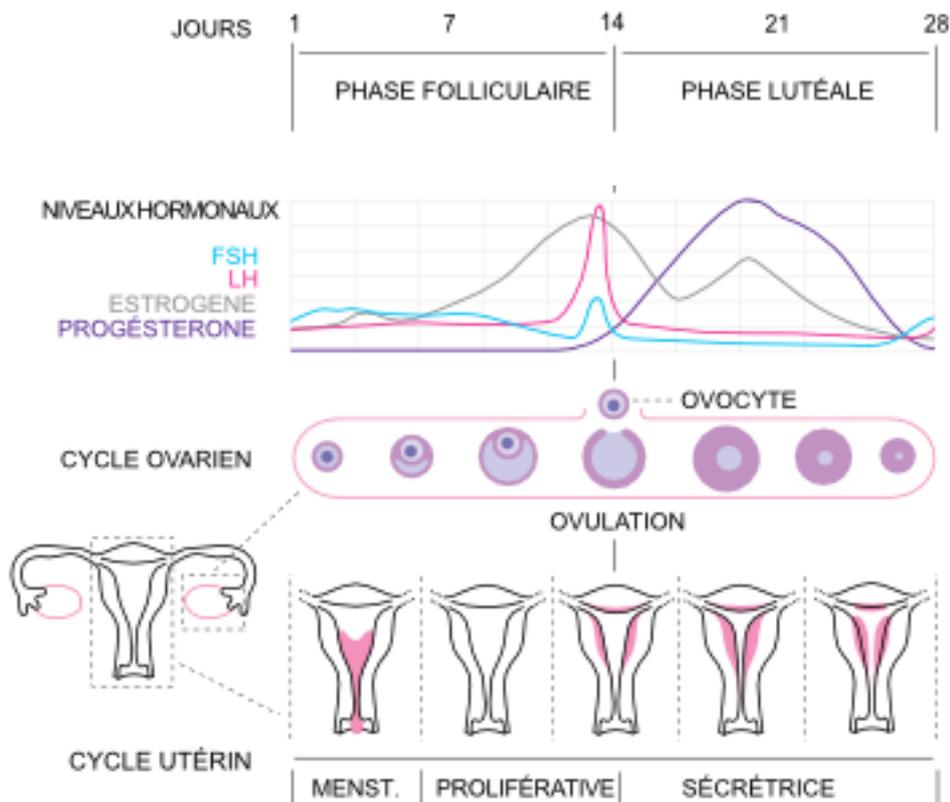


Figure 10. Cycle menstruel [64]

- **La phase folliculaire** : Le premier jour des règles est considéré comme le début de la phase folliculaire. Les saignements surviennent après la diminution des niveaux d'œstrogènes et de progésérone de la fin du cycle précédent. À ce moment-là, le niveau de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) hypophysaire augmente légèrement, ce qui stimule le développement de plusieurs follicules ovariens. Chaque follicule contient un ovocyte ; un seul follicule procède à l'ovulation en produisant des niveaux accrus d'œstrogènes, ce qui entraîne une chute de la production de FSH et une stimulation de l'hypophyse pour qu'elle libère l'hormone lutéinisante (LH). La progésérone reste faible pendant la phase folliculaire. Au moment de l'ovulation, un follicule mature se rompt en réponse à une poussée de LH, libérant un ovocyte mature.

- **La phase lutéale** : La phase lutéale commence juste après l'ovulation et pendant cette phase, le follicule, appelé corps jaune, sécrète de la progestérone et des œstrogènes, qui stimulent l'endomètre pour préparer une épaisse couche de vaisseaux sanguins en vue d'une éventuelle fécondation. S'il n'y a pas de grossesse, le corps jaune persiste pendant environ 14 jours, puis dégénère avec une chute des taux sanguins d'œstrogènes et de progestérone et une élimination des couches supérieures de l'endomètre pour le début d'un nouveau cycle menstruel.

L'évaluation du lien entre taux urinaires des hormones stéroïdes sexuelles et la migraine a été réalisée au cours d'une étude. On a pu constater un nombre significativement plus élevé de crises de migraine pendant la phase lutéale tardive et début folliculaire au moment de la chute des œstrogènes. On a également pu observer un nombre plus faible de crises pendant les phases où les œstrogènes augmentent. Ces résultats confirment l'existence d'une relation entre la migraine et les variations des taux d'œstrogènes. En outre, l'augmentation des taux d'œstrogènes semble offrir une certaine protection contre la migraine. Ces résultats valident l'hypothèse d'un effet déclencheur des crises par chute du taux d'estrogène endogène en période péri-menstruelle, mais pas au moment de l'ovulation [65].

1.1.2 *Migraine cataméniale [63]*

La migraine cataméniale, ou menstruelle, a été décrite par Johannis Van der Linden, dès 1666, qui a écrit au sujet d'un mal de tête unilatéral associé à des nausées et des vomissements. Près de 60 % des femmes migraineuses souffrent de migraines liées aux menstruations. [66] Les crises associées aux menstruations sont souvent plus sévères, de plus longue durée et moins sensibles aux médicaments. [67]

La migraine cataméniale pure touche 10 à 14 % des femmes migraineuses et désigne les crises survenant entre les 2 premiers jours précédant les règles et les 3 premiers jours du cycle, sans crise en dehors de cette période.

Par définition, la migraine cataméniale est une migraine sans aura même si la patiente peut ressentir une aura au cours de la période péri menstruelle.

1.1.3 *Diagnostic de la migraine liées aux menstruations [2, 59]*

Selon la classification internationale des céphalées, (ICHD-II) décrit dans *le tableau 9* :

- la migraine liée aux menstruations repose sur la survenue lors d'au moins deux ou trois cycles consécutifs d'une crise migraineuse sans aura qui survient pendant ou entre les jours -2 à +3 des menstruations, avec des crises supplémentaires de migraine avec aura ou de migraine sans aura à d'autres moments du cycle.
- la migraine cataméniale pure, migraine sans aura qui ne se produit que pendant ou entre les jours -2 à +3, sans aucune crise à un autre moment du cycle .

Les crises menstruelles sont secondaires à la chute en estrogènes survenant lors de la phase lutéale du cycle menstruel naturel.

La migraine cataméniale témoigne d'une sensibilité particulière à ces variations hormonales chez les femmes qui en souffrent.

Les crises menstruelles induisent un retentissement plus important d'autant que certaines patientes présentent une anticipation anxieuse, la survenue de la période menstruelle les conduisant à « prévoir » la survenue de la crise migraineuse menstruelle.

Migraine sans aura menstruelle pure

Critères diagnostiques :

- A. Crises chez une femme en période de menstruation¹, répondant aux critères de Migraine sans aura (*tableau 1*)
- B. Survenant exclusivement le jour 1 ± 2 (c'est-à-dire, les jours -2 à +3)² des menstruations¹ pour au moins deux cycles menstruels sur trois et à aucun autre moment du cycle.

¹ Aux fins de l'ICHD-3, les menstruations sont considérées comme des saignements de l'endomètre résultant soit du cycle menstruel normal soit du retrait des progestatifs exogènes, comme dans le cas des contraceptifs oraux combinés ou de l'hormonothérapie substitutive cyclique.

² Le premier jour de la menstruation est le jour 1 et le jour précédent est le jour -1 ; il n'y a pas de jour 0.

Migraine sans aura menstruelle

Critères diagnostiques :

- A. Crises chez une femme en période de menstruation¹, répondant aux critères de Migraine sans aura (*tableau 1*)
- B. Survenant le jour 1 ± 2 (c'est-à-dire, jours -2 à +3)² des menstruations¹ pour au moins deux cycles menstruels sur trois et également à d'autres moments du cycle.

¹ Aux fins de l'ICHD-3, les menstruations sont considérées comme des saignements de l'endomètre résultant soit du cycle menstruel normal soit du retrait des progestatifs exogènes, comme dans le cas des contraceptifs oraux combinés ou de l'hormonothérapie substitutive cyclique.

² Le premier jour de la menstruation est le jour 1 et le jour précédent est le jour -1 ; il n'y a pas de jour 0.

Tableau 9. Critères de diagnostic selon la Classification internationale des céphalées, pour la migraine menstruelle pure sans aura et la migraine menstruelle sans aura. [15]

1.1.4 Prise en charge [61,63]

Comme la migraine menstruelle est plus sévère, dure plus longtemps et provoque davantage de nausées par rapport à la migraine en dehors du cycle menstruel, des stratégies de traitement spécifique sont souvent nécessaires.

La première étape consiste à demander à la patiente de tenir un journal des maux de tête sur une période de 3 mois afin de déterminer le lien avec les menstruations, ainsi que la fréquence totale des migraines et toute autre tendance. Une fois ces éléments déterminés, le diagnostic et les options de traitement doivent être discutés et mis en œuvre.

Les méthodes non pharmacologiques et les approches pharmacologiques doivent être explorées, et la plupart des femmes auront besoin des deux approches :

- *les approches pharmacologiques* comprennent : les traitements aigus, les traitements de fond et la prophylaxie à court terme jusqu'aux menstruations et pendant celles-ci.
- *les approches non pharmacologiques* comprennent : l'évitement des facteurs déclencheurs, une hygiène du sommeil constante, l'hydratation, l'exercice et les approches thérapeutiques complémentaires.

Les recommandations de la Société française d'études des migraines et céphalées (SFEMC) concernant la migraine menstruelle sont résumées dans *le tableau 10*.

a) Le traitement de la crise

Les triptans, les AINS, le paracétamol et l'association aspirine-caféine sont des traitements aigus efficaces de la migraine menstruelle [68].

Ces traitements doivent impérativement intervenir le plus tôt possible pour être efficaces ; leur utilisation précoce, dès le début de la crise, reste en effet le meilleur garant de leur efficacité.

Les triptans sont efficaces et globalement assez bien tolérés, avec peu d'effets indésirables. Trois triptans se sont avérés efficaces : frovatriptan et naratriptan 2,5 mg deux fois par jour, zolmitriptan 2,5 mg trois fois par jour [23].

Le frovatriptan semble présenter un taux de récurrence plus faible en raison de sa longue demi-vie et de sa durée d'action, ce qui en fait un choix particulièrement intéressant pour la migraine menstruelle [69].

Étant donné que des taux élevés de prostaglandines ont été observés chez des femmes atteintes de migraine menstruelle, l'utilisation d'AINS, qui interfèrent avec la production de PG et d'autres molécules inflammatoires, est un traitement important de la crise [70].

b) Le traitement de fond [61]

La prévention de la migraine est indiquée pour tout patient qui rapporte des migraines fréquentes, qu'il y ait une réponse inadéquate aux traitements de la crise.

Souvent, les stratégies de traitement aigu sont plus efficaces lorsque la prévention de la migraine est en place.

Pour les femmes qui utilisent déjà un traitement de fond, une augmentation transitoire de la dose avant l'apparition de la migraine menstruelle peut s'avérer bénéfique.

Les traitements de fond comprennent les β -bloquants, les antidépresseurs, les médicaments antiépileptiques sont des traitements de fond efficaces.

c) Les traitements préventifs spécifiques [71]

Ils visent à éviter la chute brutale des estrogènes, véritable déclencheur de la crise. L'estradiol cutané (1,5 mg/jour pendant 7 jours) est efficace, mais son utilisation peut retarder l'attaque quelques jours plus tard, après l'arrêt de l'hormonothérapie (tableau 10).

Chez les femmes éligibles, la contraception hormonale peut être utilisée dans le but de prévenir la migraine menstruelle, soit avec une prise à cycle prolongé et un intervalle sans hormone raccourci, soit avec un régime continu.

En cas de survenue d'une migraine avec aura, un arrêt définitif de la contraception oestroprogestative s'impose du fait du risque accru démontré d'accident vasculaire cérébral [23].

Rw10	Diagnostiquer la migraine menstruelle selon les critères ICHD-3, avec l'utilisation d'un journal prospectif des céphalées sur trois mois.
Rw11	Traiter les crises menstruelles en suivant les recommandations pour toute crise aiguë, c'est-à-dire avec un AINS et/ou un triptan.
Rw12	Chez les femmes souffrant de migraine menstruelle gênante qui sont déjà sous contraception hormonale, proposez une prise continue de la contraception ou un intervalle sans hormone plus court.
Rw13	Chez les femmes souffrant de migraine menstruelle gênante, le traitement et notamment les interventions hormonales doivent être décidés par le médecin de premier recours et un gynécologue.

Tableau 10. Recommandations de la Société française d'étude des migraines et céphalées [23]

1.2 Migraine et vie hormonale de la femme : la grossesse

Lorsqu'une grossesse survient, le trophoblaste libère la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) qui permet au corps jaune de continuer à produire des œstrogènes et de la progestérone jusqu'à la formation du placenta. À partir de ce moment, le placenta produit la majorité des œstrogènes et de la progestérone nécessaire à la grossesse. Les taux sériques d'œstradiol et de progestérone commencent à augmenter chez la mère entre la 6^e et la 8^e semaine de grossesse et continuent à augmenter progressivement pour atteindre leurs niveaux les plus élevés au cours du troisième trimestre ; les taux sériques d'œstradiol au cours du troisième trimestre de la grossesse sont 30 à 40 fois plus élevés et les taux de progestérone sont 20 fois plus élevés que leurs niveaux maximaux au cours des cycles menstruels naturels. Les taux hormonaux chutent brusquement pendant la période puerpérale, définie comme la période allant de la délivrance du placenta aux premières semaines suivant l'accouchement (généralement 6 semaines) et représentant la phase pendant laquelle le corps de la femme revient à son état d'avant la grossesse [59].

Plusieurs études prospectives ont révélé que 47 à 62 % des femmes ont moins de crises de migraine pendant la grossesse, et qu'une rémission complète survient chez 10 à 30 % d'entre elles. Lorsque des crises de migraine surviennent, l'intensité de la douleur et la durée des crises sont généralement plus faibles et plus courtes qu'avant la grossesse. L'amélioration, généralement observée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, est moins fréquente au cours du premier trimestre. Une étude cas-témoin a montré que la migraine sans aura s'améliore plus souvent que la migraine avec aura [72,74,75].

Comme vu précédemment, la migraine est un trouble neurovasculaire complexe basé sur une vasodilatation des vaisseaux méningés, une inflammation neurogène et une activation neuronale. Il existe des preuves de l'implication de la sérotonine dans ces mécanismes, en particulier la sérotonine qui jouerait un rôle dans la sensibilisation des neurones sensoriels. Les œstrogènes sont connus pour leur effet neuroprotecteur sur le système sérotoninergique du cerveau. Les œstrogènes peuvent moduler l'excitabilité neuronale et interagir avec l'endothélium vasculaire du cerveau. Pendant la grossesse, les niveaux d'œstrogènes sont élevés, ce qui pourrait être une explication de l'amélioration de la migraine. L'aggravation transitoire de la migraine au cours du premier trimestre pourrait être causée par les fluctuations hormonales, les troubles du sommeil et les nausées matinales.

1.2.1 Prise en charge

Chez les femmes enceintes qui ont des antécédents de migraine et dont la grossesse se déroule sans incident, le défi auquel le clinicien est confronté n'est généralement pas diagnostique, mais plutôt thérapeutique.

Lors du 1^{er} trimestre, le praticien doit choisir un traitement qui maximise les avantages pour la femme tout en minimisant les risques pour le fœtus. La plus grande inquiétude concernant le traitement de la migraine pendant la grossesse est liée au risque tératogène potentiel [73].

Le réconfort, le repos, la glace, l'acupuncture, le biofeedback et l'évitement des déclencheurs connus sont souvent bénéfiques et peuvent aider la patiente enceinte à passer le cap et peuvent aider la patiente enceinte à passer le premier trimestre, après quoi la migraine peut s'améliorer [73].

Malgré l'amélioration fréquente de la migraine pendant la grossesse, une étude rétrospective australienne a révélé que deux tiers des patientes enceintes souffrant de migraine ou de céphalées ont demandé l'aide d'un professionnel de santé, dans la plupart des cas un médecin généraliste, en raison de leur douleur [77].

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation des antimigraineux pendant la grossesse, la plupart des études excluant les femmes enceintes en raison de considérations éthiques sur les risques pour le développement du fœtus et l'issue de la grossesse.

Néanmoins, il existe de bonnes preuves que certains médicaments peuvent être utilisés en toute sécurité pendant la grossesse, si les mesures non pharmacologiques ne sont pas suffisantes [76,78] :

- *le paracétamol* doit être considéré comme un traitement de première intention, et est généralement efficace pendant la grossesse.
- *les anti-inflammatoires non stéroïdiens* ne peuvent être utilisés après 24 semaines de grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel. Pendant les cinq premiers mois, il est préférable de les éviter, en raison du risque accru d'avortement spontané.
- *l'aspirine* est également contre-indiquée après 24 semaines de grossesse, et peut être utilisée occasionnellement pendant les cinq premiers mois, si la dose est inférieure à 500 mg par jour.
- *les dérivés de l'ergot de seigle* (Ergotamine et DHE) sont formellement contre-indiqués lors de la grossesse. [83]
- *les triptans* peuvent être envisagés en cas d'échec des analgésiques. Plusieurs études [76, 78, 79] n'ont pas révélé de tératogénicité des triptans, parmi lesquels le sumatriptan est le plus utilisé. Néanmoins, tous les triptans ne doivent pas être considérés comme également sûrs pendant la grossesse. Le sumatriptan est le triptan le plus hydrophile, ce qui rend plus difficile le franchissement de la membrane placentaire (seulement 15 % environ d'une dose de sumatriptan passe dans le compartiment fœtal en 4 heures), alors que les autres triptans sont lipophiles. Si un triptan est impérativement nécessaire pendant la grossesse, le choix idéal serait le sumatriptan en spray nasal, car il délivre une concentration sérique plus faible, et est efficace même en présence d'une stase gastrique ou de nausées, conditions fréquemment rencontrées dans ce contexte [79]. Il faut conseiller aux femmes enceintes de ne pas utiliser plus de deux triptans par semaine.

Il est recommandé d'interrompre le traitement préventif pendant la grossesse ou avant que la grossesse ne soit établie. En raison des précautions nécessaires concernant l'utilisation de médicaments pendant la grossesse, la première approche thérapeutique pour le traitement de la migraine doit se concentrer sur le mode de vie. Les patientes doivent être conseillées sur la durée et la qualité du sommeil, les repas réguliers, une bonne hydratation et une activité physique adaptée [73].

Dans certains cas, un traitement préventif est nécessaire pendant la grossesse en raison de la fréquence élevée des crises.

- *les bêta-bloquants* doivent être privilégiés, et le propranolol ou le métoprolol aux doses efficaces les plus faibles possibles sont suggérés comme options de premier choix [76]. Si les bêtabloquants sont utilisés jusqu'à la fin de la grossesse, le nouveau-né doit être surveillé pour les effets pharmacologiques tels que la bradycardie, l'hypotension et l'hypoglycémie. Le deuxième choix est l'amitriptyline, avec une diminution de la dose et un arrêt le plus tôt possible. La venlafaxine, autre antidépresseur efficace dans le traitement préventif de la migraine, peut être utilisée pendant la grossesse quel que soit le terme. Néanmoins, la survenue d'une hypertension artérielle gestationnelle et de complications périnatales néonatales pourrait être augmentée [80].
- *Les médicaments antiépileptiques* contre la migraine ne sont pas sûrs pendant la grossesse. Le valproate de sodium est tératogène, tout comme le topiramate, responsable d'un risque élevé de fentes orales s'il est administré au cours du premier trimestre. La lamotrigine peut être administrée dans certains cas de migraine avec aura [81].

Les précautions d'emploi des traitements de la migraine utilisés lors de la grossesse sont résumées dans *le Tableau 11*.

	1 ^{er} trimestre	2 nd trimestre	3 ^e trimestre	Commentaires
Paracétamol	●●●	●●●	●●●	1ère intention
AINS	●●●	●●●	●●●	Utilisation possible 1e et 2e trimestre CI formelle 3e trimestre
Aspirine	●●●	●●●	●●●	Utilisation possible 1e et 2e trimestre CI formelle 3e trimestre
Dérivés de l'ergot de seigle	●●●	●●●	●●●	CI formelle (hypertonie et vasoconstriction utérine)
Les triptans	●●●	●●●	●●●	Utilisation à éviter sauf si intérêt bénéfique/risque (sumatriptan ++, naratriptan, rizatriptan, eletriptan)
Bêta-bloquants	●●●	●●●	●●●	Utilisation possible Stopper avant accouchement
Antiépileptiques	●●●	●●●	●●●	Formellement CI au cours du 1 ^{er} trimestre
Légende : ●●● : risque faible ●●● : risque modéré ●●● : risque important				

Tableau 11. Traitements de la migraine lors de la grossesse [76,82]

1.2.2 Conduite à tenir [84]

a) Pendant la grossesse

Face à une migraineuse désirant une grossesse, les recommandations suivantes permettent de planifier la prise en charge de sa maladie migraineuse :

- la rassurer quant au fait qu'en l'état de nos connaissances la migraine n'est pas un facteur de risque de mauvaise évolution de la grossesse

- la rassurer en lui indiquant que, pour une majorité de migraineuses, la grossesse se caractérise par une rémission partielle voire complète des crises
- ne pas débiter de traitement de fond
- lui proposer un traitement de crise selon les recommandations en privilégiant le paracétamol, mais en n'excluant pas les AINS et les triptans si nécessaire
- lui indiquer les médicaments antimigraineux formellement contre-indiqués en cas de grossesse (dérivés de l'ergot de seigle, valproate et divalproate de sodium, aspirine et AINS dès le 5^e mois de grossesse révolu)
- lui rappeler le risque des médicaments et des préparations phytothérapeutiques disponibles en pharmacie ou parapharmacie sans prescription
- lui indiquer que, si cela est nécessaire, sa maladie migraineuse pourrait être traitée pendant sa grossesse et que l'allaitement (qui est conseillé) sera possible

Les femmes souffrant de migraine ont également un risque plus élevé de développer une hypertension gestationnelle, une prééclampsie ou des complications vasculaires liées à la grossesse, notamment un accident vasculaire cérébral ischémique et d'autres événements vasculaires au cours de la période péripartum [85,86].

Les recommandations de la SFEMC concernant la migraine pendant la grossesse sont résumées dans le *Tableau 12*.

Recommandations pour les femmes migraineuses avec désir de grossesse	
Rw1	Expliquer que la migraine peut être traitée pendant la grossesse et en cas d'allaitement mais que l'automédication doit être formellement évitée.
Rw2	Expliquer que la migraine s'améliore généralement pendant la grossesse, notamment après le premier trimestre et dans la migraine sans aura.
Rw3	Expliquer que la migraine ne modifie pas l'issue générale de la grossesse, mais qu'elle est associée à un risque accru d'hypertension gravidique et de prééclampsie.
Rw4	Pour le traitement des crises de la migraine chez les femmes désirant une grossesse <ul style="list-style-type: none"> a. Prescrire du paracétamol pour les crises légères b. Prescrire des triptans pour les crises modérées ou sévères c. Évitez les AINS et l'aspirine (> 500 mg/jour) en raison du risque potentiel de fausse couche précoce.
Rw5	Pour la prophylaxie de la migraine chez les femmes désirant une grossesse <ul style="list-style-type: none"> a. Dans la mesure du possible, arrêter le traitement prophylactique en cours b. Contre-indiquer le valproate de sodium, le topiramate, le candésartan, le lisinopril et les anti-CGRP. c. Lorsque la prophylaxie est nécessaire, proposer une approche non pharmacologique (changement de mode de vie, exercice, neuromodulation, acupuncture) et/ou prescrire de l'amitriptyline, du propranolol ou du métoprolol.
Recommandations pour les femmes migraineuses pendant la grossesse	
Rw6	Prévoyez des visites de suivi régulières pendant la grossesse lorsque la rémission des crises gênantes n'a pas été obtenue au cours du premier trimestre.
Rw7	Pour le traitement aigu de la migraine pendant la grossesse <ul style="list-style-type: none"> a. Prescrivez du paracétamol pour les crises légères. b. Prescrire un triptan pour les crises modérées ou sévères, et après échec du paracétamol. Favoriser le sumatriptan et utiliser le rizatriptan ou le zolmitriptan après échec du sumatriptan. c. Contre-indiquer les AINS et l'aspirine (> 500 mg/jour) après 24 semaines de grossesse, et limiter leur utilisation avant 24 semaines.
Rw8	Concernant la prophylaxie de la migraine pendant la grossesse <ul style="list-style-type: none"> a. Encourager les changements de mode de vie et l'exercice adapté à chaque femme b. Proposer la neuromodulation et l'acupuncture aux femmes demandant une approche non pharmacologique c. Lorsque la prophylaxie pharmacologique est nécessaire, prescrire le propranolol, le métoprolol ou l'amitriptyline (le propranolol et l'amitriptyline peuvent être utilisés pendant l'allaitement)
Rw9	En cas de migraine gênante pendant la grossesse, la patiente doit être prise en charge à la fois par un neurologue et un gynécologue.

Tableau 12. Les recommandations de la Société française d'études des migraines et céphalées [23]

b) Post-partum et allaitement [84]

La première semaine du post-partum est accompagnée de céphalées chez environ 30 à 40% des femmes. Dans ce contexte, il convient d'éliminer le diagnostic d'une céphalée secondaire (thrombophlébite cérébrale, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, hypotension cérébrale si péridurale). [82]

L'allaitement semble maintenir l'effet favorable observé lors de la grossesse. Ainsi, il a pu être observé une amélioration de la migraine dans le 1er mois du post-partum chez la totalité des allaitantes contre 43,2 % des non-allaitantes. [87]

Comme pour la grossesse, l'influence positive de l'allaitement sur la grossesse n'empêche pas que le praticien puisse être confronté à une migraineuse allaitante ayant des crises :

- *le paracétamol* reste un traitement de première intention
- *les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine* peuvent être utilisés
- *Les dérivés de l'ergot de seigle* (Ergotamine et DHE) sont contre-indiqués car ils inhibent la lactation
- *les triptans* sont à éviter lors de l'allaitement, le sumatriptan est le plus compatible les données pharmacocinétiques démontrent que le nourrisson est exposé à une part infime de la quantité absorbée par la mère.

Les antiémétiques peuvent être utilisés au cours de l'allaitement, sachant qu'il convient de rappeler qu'ils favorisent la lactation en stimulant la sécrétion de prolactine de par leur effet antagoniste dopaminergique et que, ne passant pas la barrière hémato-méningée, *la dompéridone* doit être préférée. [88]

Pour les traitements de fond de la migraine au cours de l'allaitement, l'évaluation du risque a abouti à des conclusions très proches de celles obtenues lors de l'évaluation du risque de l'utilisation des antimigraineux de fond pendant la grossesse.

- *les bêta-bloquants* sont compatibles avec l'allaitement et le propranolol est suggéré comme option de premier choix car pour le métoprolol on ne peut pas écarter un risque de surdosage si la mère qui allaite possède un métaboliseur lent

- *Les médicaments antiépileptiques* peuvent être utilisés (en association avec une contraception efficace).

1.3 Migraine et vie hormonale de la femme : la ménopause

La transition de la phase reproductive à la phase non-reproductive se produit sur une période de plusieurs années et est le résultat d'une réduction de la production hormonale féminine par les ovules. La période péri-ménopausique est caractérisée par des fluctuations considérables des taux d'œstrogènes et de progestérone, plus élevés que pendant les phases normales du cycle menstruel en période fertile. La ménopause se caractérise par une stabilité hormonale due au déclin de la production d'œstrogènes et de progestérone par les ovaires [59].

Les études évaluent la prévalence de la migraine chez les femmes péri-ménopausées et ménopausées de 10 % à 29 % [89].

Comme on pouvait s'y attendre compte tenu du changement de l'environnement hormonal, la fréquence et la gravité des migraines augmentent pendant la péri-ménopause, en particulier chez les femmes souffrant de migraine menstruelle.

Après la ménopause, la prévalence de la migraine sans aura diminue. En revanche, la migraine avec aura n'est pas directement affectée par la ménopause et les céphalées deviennent moins caractéristiques des crises avec l'âge [90].

1.3.1 La péri-ménopause [63]

En moyenne, la ménopause est atteinte vers l'âge de 50 ans, et la plupart des femmes terminent leur ménopause vers 55 ans. Cependant, au cours des années précédant la ménopause, la péri-ménopause, on observe chez de nombreuses femmes une aggravation de leurs migraines et, malheureusement, cette étape de la vie hormonale d'une femme peut durer plusieurs années. Il s'agit d'une phase transitoire, qui peut commencer au milieu ou à la fin de la trentaine et durer 10 ans ou plus. Au cours de cette période, des fluctuations épisodiques des niveaux d'hormones se produisent, pour aboutir aux symptômes de la péri-ménopause. Ces symptômes peuvent inclure la fatigue, l'insomnie, l'irritabilité, des règles irrégulières, des sueurs nocturnes, des bouffées de chaleur, une baisse de la libido et des difficultés de concentration.

Lors de la péri-ménopause, l'hyperœstrogénie associée à une diminution de la progestérone en phase lutéale perturbe le cycle menstruel et sont les causes probables de l'aggravation de la migraine et aux autres troubles gynécologiques qui caractérisent cette étape de la vie.

Chez une femme qui souffre de migraine, l'aggravation des maux de tête peut annoncer l'arrivée de la péri-ménopause. Les fluctuations hormonales, souvent imprévisibles de cette période peuvent même contribuer à l'apparition ou au retour de migraines précédemment atténuées.

Chez les femmes atteintes de migraine menstruelle, une aggravation de la gravité et de la fréquence des migraines peut se produire. Les menstruations mensuelles peuvent devenir un déclencheur important et prévisible de la migraine. Lorsque des cycles irréguliers s'installent et rendent les crises de migraine imprévisibles, le traitement est plus difficile. Les autres symptômes de la péri-ménopause, tels que le mauvais sommeil dû aux bouffées de chaleur et l'insomnie, contribuent également à l'aggravation des maux de tête. Le maintien d'un milieu hormonal stable devrait donc être associé à une diminution des crises de migraine [91].

Les options pour la prise en charge des symptômes de la péri-ménopause sont les mêmes que pour les femmes non migraineuses, mais en tenant compte de la façon dont la stratégie pourrait être bénéfique ou néfaste pour la migraine.

Chez certaines femmes, les symptômes de la péri-ménopause sont pris en charge par un traitement hormonal substitutif (THS). Les traitements hormonaux substitutifs seront traités dans le paragraphe *III. 2. Hormones exogènes et migraine*.

Pour les femmes qui ne peuvent ou ne veulent pas prendre de traitement hormonal substitutif, il existe un certain nombre d'options de traitement non hormonal qui peuvent être bénéfiques à la fois pour les symptômes de la péri-ménopause et pour la migraine. Les stratégies non médicamenteuses dont les effets bénéfiques sur les symptômes de la migraine et de la péri-ménopause ont été prouvés comprennent la perte de poids, l'exercice physique et la thérapie cognitivo-comportementale [90].

1.3.2 La ménopause

Après la ménopause naturelle, la prévalence de la migraine s'améliore progressivement avec le temps, reflétant le déclin de la fonction ovarienne. En effet, il n'y a plus de maturation folliculaire durant la ménopause et les taux d'œstrogènes restent constants, à un niveau bas. Cette situation amène chez un bon nombre des patientes migraineuses à une amélioration de

leurs souffrances avec une diminution de la fréquence et de l'intensité des crises. En particulier des femmes qui ont souffert auparavant d'une migraine menstruelle. Lors de la ménopause, les femmes se sentent souvent soulagées d'une manière importante. Il est rare qu'une migraine commence à se manifester dans cette période de la vie [90].

Des études ont montré que l'aggravation avant la ménopause et le déclin après la ménopause spontanée avaient la tendance à se produire uniquement chez les femmes ayant des antécédents de migraine associés à des changements hormonaux [93].

Le type de ménopause, spontanée ou provoquée, a un effet sur l'amélioration ou l'aggravation de la migraine :

- dans le cas d'une ménopause *spontanée*, la probabilité d'une amélioration de la migraine a été signalée comme pouvant atteindre environ 50 % [94].
- dans le cas de la ménopause *provoquée* chirurgicalement (c'est-à-dire l'ovariectomie avec ou sans hystérectomie) il semble qu'elle soit associée à une aggravation de la migraine chez un pourcentage important de femmes. La raison de cette aggravation n'est pas claire, mais elle pourrait être liée au changement brusque et important des hormones et/ou à l'utilisation d'œstrogènes supplémentaires après la chirurgie [95].

D'un point de vue clinique, aucun traitement spécifique ne doivent être indiqué pour la migraine ménopausique. La plupart des médicaments utilisés chez les patients en âge de procréer, y compris les médicaments aigus (comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les triptans) et les médicaments préventifs (comme les β -bloquants, les antidépresseurs tricycliques et les antiépileptiques), sont également utiles chez les femmes ménopausées en bonne santé [96].

Chez les femmes ménopausées, d'autres facteurs peuvent influencer l'apparition ou l'aggravation des céphalées, y compris la migraine ; parmi ces facteurs, le stress joue un rôle majeur. Certains médicaments de prévention de la migraine agissent sur les mécanismes biologiques du stress et peuvent être efficaces chez les migraineuses pendant la ménopause [92].

Les traitements hormonaux substitutifs seront traités dans le paragraphe suivant.

2. Hormones exogènes et migraine

La prescription d'hormones exogènes chez les femmes migraineuses pose question. En effet, comme vu précédemment, l'implication de facteurs hormonaux dans la maladie migraineuse

a été mise en évidence. D'une part mise en évidence par l'épidémiologie de la migraine (son pic d'incidence pendant la vie reproductive féminine) et, d'autre part, par l'incidence maximale de la crise migraineuse chez la femme, qui se situe en période péri-menstruelle, au moment où les taux d'œstrogènes et de progestérones chutent de façon rapide et importante suite à la lutéolyse. De nombreuses études cliniques [97, 99, 101] ont montrées que la chute d'œstrogène pouvait induire une crise migraineuse. La fluctuation brutale des taux d'œstrogènes, les climats d'hyperœstrogénie (relative ou absolue) ainsi que les états d'hypoœstrogénie profonds ont également été associées aux événements déclencheurs de la crise migraineuse. Les variations d'œstrogènes sont en effet impliquées notamment dans les modulations de l'excitabilité neuronale, de l'activité vasculaire cérébrale, de la sensibilité à la douleur et des axes neuroendocrines au cours du cycle menstruel. La grande variabilité inter-individuelle fait de la crise migraineuse un phénomène complexe et probablement multifactoriel [97].

Se pose alors la question de l'influence des traitements hormonaux (les contraceptifs et les traitements hormonaux de la ménopause) sur la migraine.

2.1. Contraception

Les contraceptions hormonales peuvent avoir des effets bénéfiques sur la migraine et peuvent être proposés [98].

Mais il a également été démontré que la prise d'un contraceptif œstroprogestatif (COP) augmente de façon indépendante le risque vasculaire et le risque d'infarctus cérébral ce risque augmentant avec la dose d'éthinylestradiol (EE) et cela indépendamment du type de progestatif utilisé. Le clinicien devra analyser l'influence de la contraception sur la survenue des crises à chaque modification thérapeutique [99].

2.1.1 Les estrogènes et les progestatifs de synthèse utilisés en contraception [100]

2.1.1.1 Les estrogènes de synthèse

a) L'éthinyl-estradiol

Il s'agit d'un dérivé de l'estradiol, dont un atome d'hydrogène a été remplacé par un radical éthinyl en position alpha sur le carbone C17. Le nom de l'éthinyl estradiol est donc le 17 alpha éthinyl estradiol.

b) Le valérate d'estradiol

C'est un estrogène de synthèse, il est un ester du 17 β -estradiol.

2.1.1.2 Les progestatifs de synthèse

Les progestatifs de synthèse sont des stéroïdes classés en 2 grandes familles selon qu'ils dérivent de la progestérone ou de la testostérone. Ils se lient, avec une affinité variable, dépendante de leur structure chimique aux récepteurs de la progestérone de type A ou B mais également aux récepteurs des androgènes, des minéralocorticoïdes et des glucocorticoïdes.

2.1.2 *L'influence des hormones de synthèse utilisés en contraception*

2.1.2.1 L'influence des oestroprogestatifs

- L'influence de la dose

L'influence des oestroprogestatifs sur la maladie migraineuse est variable. L'amélioration de la symptomatologie migraineuse serait présente dans 3 à 35 % des cas, l'absence de changement dans 39 à 65 % des cas et l'aggravation dans 18 à 50 % des cas. L'aggravation de la pathologie migraineuse sous oestroprogestatifs (augmentation de la fréquence ou de la sévérité des crises) doit être attentivement prise en compte. Elle doit faire remettre en cause la prescription de COP : il convient en première intention de changer la dose, le schéma de prise ou le type d'œstrogène, et d'envisager une contraception sans œstrogène en l'absence d'amélioration [99].

Les études réalisées pour étudier les effets de la COP sur la maladie migraineuse montre des résultats plutôt contradictoires. Pour rappel, la chute des œstrogènes en fin de phase lutéale serait l'événement déclencheur de la crise migraineuse, ce qui correspond à l'intervalle libre chez les patientes sous COP.

Les études utilisaient des doses d'éthinylestradiol importantes, les pilules minidosées actuellement sur le marché ne sont donc pas étudiées. De plus, la sémiologie des céphalées analysées dans de nombreuses études n'est pas toujours claire et ne correspond pas toujours aux critères diagnostiques précis de la migraine. Les données actuelles vont montrer une

grande variabilité inter-individuelle dans l'évolution de la maladie migraineuse lors de la prise d'un COP [97].

- L'influence du schéma de prise

Le schéma de prise de la COP peut également influencer les crises migraineuses, notamment durant l'intervalle libre de 7 jours. Le traitement de première ligne de toute crise migraineuse repose sur la prescription d'AINS ou de triptans. En l'absence d'efficacité ou en cas de migraines menstruelles fréquentes et invalidantes, la modification du schéma de prise du COP peut être envisagée [97].

Le schéma de prise de pilule 24/4 (24 comprimés actifs/ 4 placebos) peut avoir un effet positif sur l'intensité et la durée de la migraine menstruelle. En effet, la diminution du nombre de jours sans œstrogène pourrait prévenir la modification de certains modulateurs du système nerveux central (neurotransmetteurs) et ainsi diminuer la survenue des crises [101].

La suppression de l'intervalle libre peut permettre d'améliorer également la survenue des crises, par diminution des symptômes liés à l'intervalle libre [101].

- L'influence du type d'œstrogène

De nouvelles pilules se développent sur le marché des COP. Dans ces pilules, l'éthinylestradiol est remplacé par le 17β-œstradiol ou le valérate d'œstradiol. Ces nouveaux œstrogènes « naturels » auraient en effet un impact plus favorable sur le métabolisme glucidique et lipidique et donc potentiellement sur le risque cardio-vasculaire en comparaison à l'EE [97].

2.1.2.2 L'influence des progestatifs seuls

Concernant les contraceptifs oraux hormonaux ne contenant pas d'œstrogène (pilules microprogestatives), il a été démontré que l'utilisation du désogestrel seul a été associée à une diminution du nombre et de l'intensité de la céphalée migraineuse et une diminution de l'absentéisme au travail [102].

Concernant l'implant progestatif, les SIUs (systèmes intra-utérin) au lévonorgestrel ou les macroprogestatifs par voie orale, il existe peu de données spécifiques qui montrent l'influence de ce type de traitement sur l'évolution de la maladie migraineuse [97].

2.1.3 La conduite à tenir en pratique chez les femmes migraineuses

Outre le caractère très invalidant de la pathologie neuro-vasculaire, la migraine constitue un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (infarctus cérébral). Si l'augmentation du risque est modérée en cas de migraine sans aura (risque relatif (RR) = 2-3), elle est nettement plus élevée chez les patientes qui présentent de manière constante (ou non) des auras migraineuses (risque relatif (RR) = 6-8) [103].

Les oestroprogestatifs exercent un effet synergique avec la migraine sur le risque d'accident vasculaire ischémique (RR = 5-14 en cas de migraine sans aura et RR = 17 en cas de migraine avec aura). Cet effet synergique est également considérablement amplifié par un tabagisme associé. Ainsi, la prescription des oestroprogestatifs n'est envisageable qu'en cas de migraine sans aura et chez les femmes jeunes de moins de 35 ans et ne présentant aucun autre facteur de risque cardio-vasculaire artériel associé. Les oestroprogestatifs restent en revanche contre-indiqués de manière absolue chez les femmes présentant des migraines avec aura [103,104].

En pratique, la Figure 11 résume la conduite à tenir pour l'utilisation de la contraception chez les femmes souffrant de migraines avec ou sans aura [103, 104].

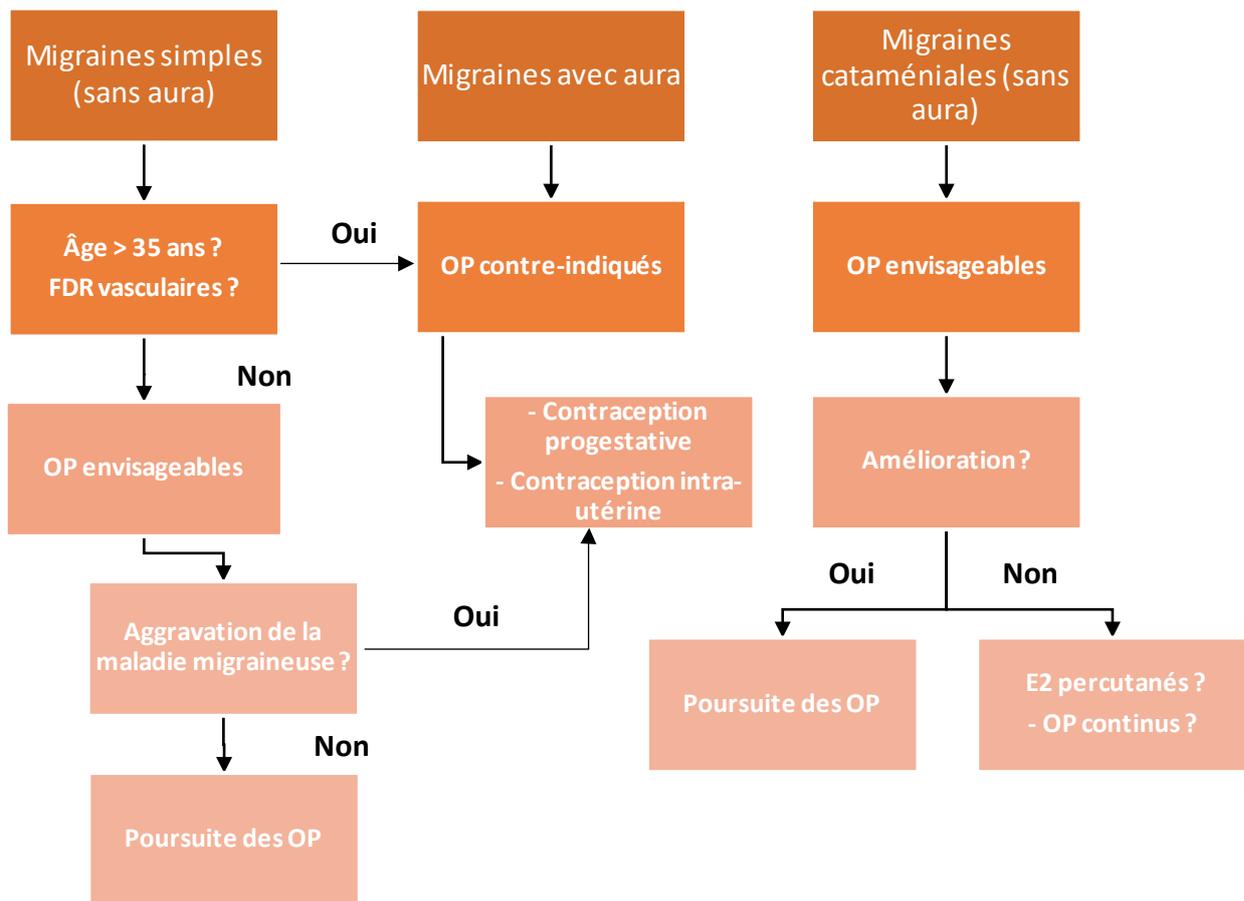


Figure 11. Stratégie du choix contraceptif chez les femmes migraineuses [103, 104]

Les recommandations de la SFEMC concernant la contraception et la migraine sont décrites dans le Tableau 13.

Rw14	Avant de prescrire une contraception hormonale, il faut toujours dépister la migraine, avec ou sans aura, en plus des autres facteurs de risque artériel.
Rw15	Chez les femmes souffrant de migraine sans aura a. La CHC peut être prescrite en l'absence de tout autre facteur de risque artériel. b. En présence d'un facteur de risque artériel, contre-indiquer la CHC et proposer une contraception progestative ou non hormonale.
Rw16	Chez les femmes souffrant de migraine avec aura, la CHC est contre-indiquée et il faut alors proposer une contraception progestative ou non hormonale.

Tableau 13. Les recommandations de la Société française d'études des migraines et céphalées [23]

Les thérapeutiques non hormonales de la crise migraineuse n'interfèrent pas avec les contraceptifs hormonaux, que ce soit l'utilisation des AINS ou des triptans. L'utilisation des triptans chez une patiente bénéficiant d'une contraception oestroprogestative n'augmenterait par le risque d'infarctus cérébral. Une attention particulière doit être portée aux médicaments anti-épileptiques utilisés dans le traitement de fond de la migraine. Parmi eux, le topiramate est un inducteur enzymatique du cytochrome P450 et peut donc interagir avec les contraceptifs hormonaux hors SIU (contraceptifs oraux, patchs transdermiques, anneau vaginal, implant) en diminuant leur efficacité [103].

2.2 Traitement hormonal de la ménopause

Les options pour la prise en charge des symptômes de la ménopause sont les mêmes que pour les femmes non migraineuses, mais en tenant compte de la stratégie qui peut être bénéfique ou néfaste pour la migraine [90].

Le traitement le plus efficace des symptômes de la ménopause est l'hormonothérapie ménopausique (THS). Contrairement à la contraception hormonale combinée, l'hormonothérapie ménopausique ne supprime pas l'activité ovarienne ; il est donc peu probable qu'elle présente les mêmes effets pour la migraine.

Des études suggèrent que chez les femmes migraineuses, le THS par voie percutanée est préférable au THS par voie orale [105].

Chez les femmes périménopausées, le système intra-utérin à 52 mg lévonorgestrel est une option appropriée, car il assure la contraception, la protection de l'endomètre et, chez les femmes qui deviennent aménorrhéiques, il peut également être bénéfique pour la migraine [106].

L'impact du traitement hormonal substitutif sur l'évolution de la migraine est débattu, les recommandations de la Société française d'études des migraines et céphalées (SFEMC) concernant le THS sont résumées dans *le Tableau 14*.

Rw17	Avant toute prescription de THS, il faut toujours dépister la migraine avec et sans aura en plus des autres facteurs de risque artériel.
Rw18	Le THS n'est pas contre-indiqué en cas de migraine sans autre facteur de risque vasculaire.

Tableau 14. Les recommandations de la Société française d'études des migraines et céphalées [23]

IV. Brochure patiente : Migraine et vie hormonale de la femme

Le rôle du pharmacien d'officine évolue d'année en année et nous pouvons constater que la communication entre le pharmacien et le patient est un facteur clé. C'est le lien pharmacien-patient qui permet d'améliorer l'observance des patients et ainsi d'obtenir un succès thérapeutique.

Mais l'échange avec un patient en pharmacie n'est pas toujours facile. Les maladies chroniques, comme la migraine, sont des pathologies où l'adhésion et la compréhension du patient sont un travail laborieux. Le patient doit accepter sa maladie et changer ses habitudes de vie. Le pharmacien doit alors accompagner le patient dans son processus d'acceptation de la maladie.

Pour améliorer le dialogue entre le pharmacien et la patiente migraineuse, une brochure d'information complète a été réalisée à la suite de cette thèse. Cette solution permettra de centrer l'échange sur les différentes informations à connaître sur la patiente mais également de s'assurer de la bonne compréhension de celle-ci. La communication avec un support visuel permettra de manière efficace de construire une relation de confiance entre le pharmacien et la patiente, mais aussi de favoriser l'adhésion thérapeutique de la patiente.

LA MIGRAINE CHEZ LA FEMME

Comprendre la migraine et
améliorer sa prise en charge
tout au long de la vie de la
femme



Souffrez vous régulièrement de migraine ?

Vous n'êtes pas la seule dans ce cas : la migraine est considérée comme étant **le trouble neurologique le plus fréquent** du monde. **1 personne sur 5** est touchée par ce trouble. Il est important de noter la **prédominance féminine** dans cette pathologie, qui touche **3 femmes pour 1 homme**.¹

→ Cette brochure est destinée à vous aider à comprendre tous les éléments de la pathologie migraineuse pour aborder sereinement la communication avec votre professionnel de santé.

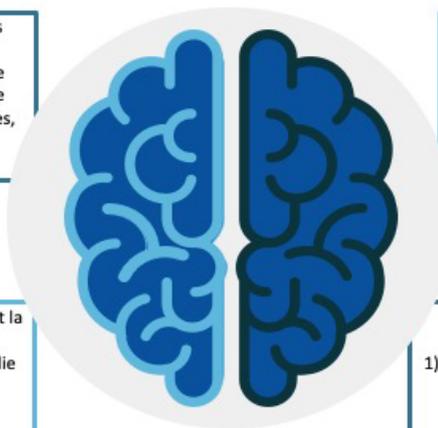
COMPRENDRE MA MIGRAINE ²

Caractéristiques

La migraine se caractérise par des **maux de tête (ou céphalées)** répétitifs et souvent intenses. Elle est unilatérale et pulsative, et elle est associée à d'autres symptômes, comme une envie de vomir, une gêne à la lumière et/ou au bruit.

Céphalées

Il en existe **plus de 200 types** dont la migraine fait partie. Mais elle correspond à une maladie qui peut être très invalidante, différente du simple mal de tête occasionnel dont tout le monde peut souffrir.



Différents types ³

On distingue **3 catégories principales** de migraine : la migraine avec aura, sans aura et chronique. Un migraineux sur 5 peut ressentir une aura caractérisée par des troubles visuels, sensitifs, du langage, moteurs. L'aura précède la crise dont les symptômes sont les mêmes que pour les migraines sans aura.

Phases cliniques ⁴

La **chronologie** de la migraine est la suivante :

- 1) La phase prémonitoire : les prodromes
- 2) L'aura (si migraine avec aura)
- 3) Les phases douloureuses
- 4) La résolution
- 5) Les postdromes

MÉCANISME D'ACTION ET FACTEURS DÉCLENCHANTS ^{5,6}

1. Des facteurs extérieurs vont stimuler l'hypothalamus qui est une région située au cœur du cerveau.

2. Ce phénomène entraîne alors une anomalie au niveau des neurones qui vont libérer des substances liées à la perception de la douleur.

3. Les substances libérées provoquent la dilatation des vaisseaux du cerveau qui provoque la céphalée.

4. La dilatation des vaisseaux du cerveau favorise alors la libération de substances liées à l'inflammation qui aggrave la douleur.

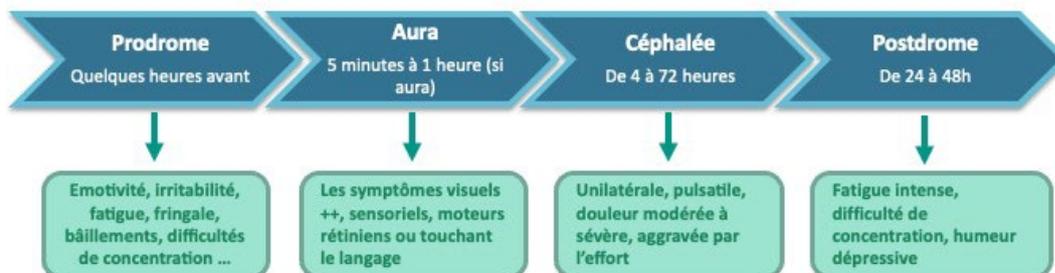


LES FACTEURS DÉCLENCHERS LES PLUS FRÉQUENTS

Les odeurs, les lumières fortes, le bruit, la météo, la chaleur, dormir et manger à des heures irrégulières, les activités physiques trop intenses, les autres types de céphalée, la douleur, les hormones, la fatigue, la faim, la déshydratation, les espaces confinés, l'excès de caféine ou encore l'alcool ou l'excès d'alcool ...

→ L'intérêt est de pouvoir éviter un maximum les crises de migraines liées à ces déclencheurs. Si l'on peut éviter certaines crises, on évite les douleurs mais aussi le nombre de médicaments pris sur un mois. De plus on laisse le temps à notre cerveau de récupérer.

MON AGENDA DE LA MIGRAINE ⁷



DATE	PRODROME	AURA	CEPHALEE	POSTDROME	DUREE	REGLES	IMPACT	TRAITEMENT	Evénement/Facteurs déclenchants
1/09	L	L	M	I	M		M	Paracétamol x 3	-
2/09	M	M	I	I	I		I	Paracétamol x 3; Triptan x 1	Stress

L : impact Léger

M : impact Modéré

I : impact intense

Lors d'une suspicion de migraine, il est fortement recommandé de tenir un agenda de la migraine. Cela va vous permettre d'obtenir une évaluation plus objective,

MES TRAITEMENTS ⁸



Traitement de crise

→ Soulager la douleur

⚠ Bien respecter le traitement prescrit par votre médecin

Médicaments courants :
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
L'acide acétylsalicylique, le paracétamol, les
triptans.

Les recommandations :

1. Prenez le traitement le plus tôt possible dès les premiers signes annonciateurs.
2. Remplir l'agenda de la migraine.
3. Avoir son traitement de crise avec soi.
4. Ne pas dépasser les quantités mensuelles maximales. Un mauvais usage médicamenteux, peut conduire à la migraine chronique.



Traitement de fond

→ Diminuer les crises

⚠ Bien respecter le traitement prescrit par votre médecin

Médicaments courants :
Les bêtabloquants, L'amitriptyline, La
Flunarizine, Les anticonvulsivants, les anti-CGRP.

Les recommandations :

1. Augmenter très progressivement la dose
2. Prendre de préférence, le traitement à heure fixe (vous pouvez vous aider d'une alarme)

Certains effets secondaires, disparaissent après quelques jours de traitements

MON HYGIENE DE VIE ⁹

Activité physique

Yoga, exercice physique régulier

Sommeil

Hygiène du sommeil constante

Eviter les facteurs déclançeurs

Alimentaires, sensoriels, climatiques ...



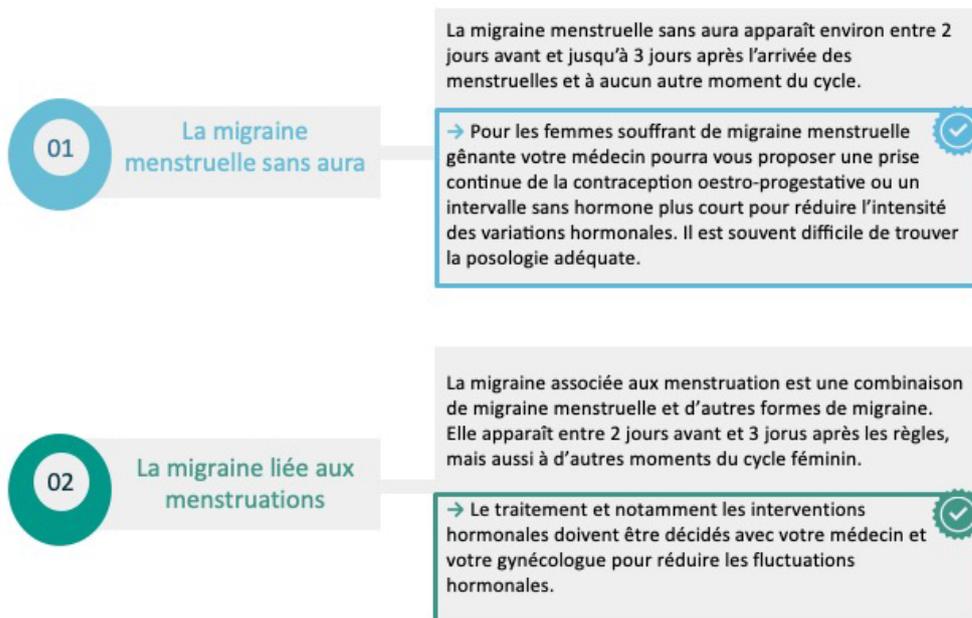
Hydratation

Boire de l'eau régulièrement

Relaxation

Exercice de respiration, période de calme, repos...

MIGRAINE ET MENSTRUATIONS ⁸



MIGRAINE ET CONTRACEPTION ⁸

Les contraceptions hormonales peuvent avoir des effets bénéfiques sur l'intensité et la fréquence des crises migraineuses hormono-dépendantes. ¹⁰

⚠ Mais il a également été démontré que la prise d'un contraceptif oestroprogestatif (COP) augmente de le risque vasculaire et le risque d'infarctus cérébral. Parlez-en avec votre professionnel de santé.



Avant de prescrire une contraception hormonale, il faut toujours dépister la migraine, avec ou sans aura.

Chez la femme souffrant de migraine **sans aura**
En présence d'un facteur de risque artériel (tabac, âge >35 ans, tension artérielle élevée...) il est recommandé de prendre une contraception progestative ou non hormonale. 



Chez la femme souffrant de migraine **avec aura**
Il est recommandé de prendre une contraception progestative ou non hormonale même si la femme ne présente pas de facteur de risque artériel.

MIGRAINE ET GROSSESSE ⁸



La migraine peut être traitée pendant la grossesse et en cas d'allaitement mais **l'automédication** doit être **formellement évitée**.

01

La migraine **s'améliore** généralement **pendant la grossesse**, notamment après le premier trimestre et dans la migraine sans aura.

02

Concernant votre traitement, suivre attentivement les **recommandations** de votre médecin. Privilégier le **paracétamol** si cela est possible.

03

Pendant la grossesse, **une approche non pharmacologique** est conseillée (changement de mode de vie, exercice, neuromodulation, acupuncture).

04

La migraine ne modifie pas l'issue générale de la grossesse, mais elle est associée à **un risque accru d'hypertension gravidique et de prééclampsie**.

05

En cas de migraine gênante pendant la grossesse, vous devez être prise en charge à la fois par un **neurologue** et un **gynécologue**.

06

MIGRAINE ET MENOPAUSE ⁸



1

Les options pour la prise en charge des symptômes de la ménopause **sont les mêmes** que pour les femmes non migraineuses, mais en tenant compte des effets qui peut être bénéfique ou néfaste pour la migraine

2

Le traitement le plus efficace des symptômes de la ménopause est **l'hormonothérapie ménopausique (THS)**. Avant toute prescription de THS, il faut toujours dépister la migraine avec et sans aura en plus des autres facteurs de risque artériel.

3

Sans facteur de risque vasculaire, le **traitement hormonothérapie ménopausique (THS)** n'est pas contre-indiqué en cas de migraine. Parlez-en avec votre professionnel de santé.

Conclusion



La migraine est une maladie **complexe** et il faut du temps pour trouver le traitement adapté. Avec l'aide de votre professionnel de santé, vous allez apprendre à apprivoiser votre migraine.

On ne guérit pas de la migraine... Mais on peut **diminuer** la fréquence, la durée et l'intensité des crises migraineuses. Ce qui améliore indiscutablement votre qualité de vie.

Cette brochure a été réalisée pour vous permettre de **mieux comprendre** votre maladie et son lien avec le cycle hormonale de la femme.

Vous pouvez vous donner toutes les chances **d'améliorer** votre quotidien avec la migraine.

Lors de vos visites chez le médecin, chez le gynécologue, chez la sage-femme ou chez le pharmacien, vous pourrez parler librement de ce qui aggrave ou ce qui améliore votre qualité de vie. Vous trouverez ensemble ce qui vous correspond le mieux. Et surtout restez **positives** !

Bibliographie

1. Lanteri-Minet M, et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. Revue neurologique, doi:10.1016/j.neurol.2012.07.022
2. Mawet J, La migraine ; Fiche patient, La lettre du Neurologue Vol. XXII n°4 – 2018
3. Comité de Classification des Céphalées de la Société Internationale des Céphalées ; La Classification Internationale des Céphalées ICHD-3 version française 2019
4. Tulkens P; Médicaments de la migraine (avec quelques mots sur les autres céphalées) Université catholique de Louvain – Février 2014
5. Géraud G, Fabre N, Lanteri-Minet M, Valade D. ; Les céphalées en 30 leçons. Issyles-Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2009. 383 p.
6. Collège des enseignants de neurologie ; Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face. Disponible sur le site internet www.cen-neurologie.fr
7. La neurologie autrement n°1 la migraine - Le pharmacien de France – Septembre 2017; Revues [Internet]. [Cité 17 mai 2022].
8. Ducros A., de Gaalon S., Roos C. et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. Rev Neurol (Paris). 2021 ; 177 : 734-52.
9. Collège des enseignants de neurologie ; Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face. Disponible sur le site internet www.cen-neurologie.fr
10. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. J Headache Pain. 2014;15(1):2.

Conclusion

Pour conclure, je tiens spécifiquement à ce que l'on retienne que la migraine chez la femme est une maladie complexe. D'une part, puisqu'on a tendance à penser que la migraine n'est pas une « vraie » maladie et que cette idée peut induire des diagnostics plus tardifs. Une femme ne va pas nécessairement s'inquiéter de ses nombreux maux de tête, ni systématiquement consulter son médecin lors de la survenue de douleurs. La maladie migraineuse répond à une définition stricte et elle est à différencier des autres types de céphalées. Il est donc primordial de prendre en charge correctement la patiente, lui apprendre à écouter son corps et comprendre les facteurs déclencheurs de sa maladie.

Pour la patiente, comprendre sa pathologie va lui permettre d'adapter ses habitudes et ses traitements tout au long de sa vie de femme. Pour accompagner une femme, il est primordial que la prise en charge s'effectue par une équipe pluridisciplinaire : neurologue, médecin généraliste, sage-femme, gynécologue, pharmacien... Il est donc indispensable que tous ces acteurs de santé puissent être formés à la prise en charge d'une patiente pour lui apporter un soutien indéfectible lors des différentes étapes de sa vie.

Aujourd'hui, l'objectif est de mieux comprendre les mécanismes de la maladie migraineuse et de continuer à améliorer le quotidien de ces femmes. Chez les migraineux, la sévérité des crises peut entraîner un retentissement socioprofessionnel important. Jusqu'à présent, pour réduire la fréquence des crises de migraine, les traitements utilisés sont des traitements associés à d'autres pathologies (antiépileptiques, antidépresseurs, ou bêtabloquants) avec des résultats variables en fonction des patients. En 2020, un premier traitement de fond spécifique à la migraine (anti-CGRP) a fait son apparition. Les anti-CGRP sont très importants pour les patients, dont certaines souffrent de crises douloureuses et régulières. Or, les anti-CGRP disponibles en France ne sont pas remboursés. Les neurologues et les associations œuvrent à obtenir le remboursement de ces traitements. D'autres traitements arrivent... Il y a de l'espoir !

Annexes

Annexe 1 : HIT-6 Questionnaire sur l'impact des maux de tête [16]



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

▼ + ▼ + ▼ + ▼ + ▼

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

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

Score Total

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

Les scores sont compris entre 36 et 78

Annexe 2 : Questionnaire MIDAS [17]

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 ?	
TOTAL		

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

Annexe 3 : Exemple d'un agenda de crise de migraine [55]

DATE	PRODROME	AURA	CEPHALEE	POSTDROM	DUREE	REGLES	IMPACT	TRAITEMENT 
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								

Ce calendrier de migraines vous est offert par l'association LA VOIX DES MIGRAINEUX.

Bibliographie :

1. Broner S. W., Bodker S., Klebanoff L.; Migraine in Women - Semin Neurol; 2017;37:601-610
2. Lanteri-Minet M, et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. Revue neurologique, doi:10.1016/j.neurol.2012.07.022
3. Lipton RB., Bigal ME., Diamond M., Freitag F., Reed ML., Stewart WF. AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007 Jan 30;68(5):343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21. PMID: 17261680.
4. Mawet J., La migraine ; Fiche patient n°146, La lettre du Neurologue Vol. XXII n°4 – 2018
5. Annequin D., Bousser M.G., B. de Lignières, Fabre N., Massiou H., Pradalier A., Radat F.; Migraine : la clinique « La migraine : connaissances descriptives, traitements et prévention ». Expertise collective INSERM -1998, 39-96.
6. Collège des enseignants de neurologie ; Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face. Disponible sur le site internet www.cen-neurologie.fr
7. Tulkens M.; Médicaments de la migraine (avec quelques mots sur les autres céphalées) Université catholique de Louvain – 2014
8. Andrew Charles MD.; The evolution of a Migraine Attack. Headache. 2013; 53(2):413-9
9. Hargreaves RJ., Shephard SL. Pathophysiology of Migraine — New Insights. Can J NeurolSci. – 1999; 26(3) :12-9.
10. Géraud G., Fabre N., Lanteri-Minet M., Valade D. Les céphalées en 30 leçons. Issy les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2009. 383 p.
11. Sudershan A., Mahajan K., Singh K., Dhar MK., Kumar P. The complexities of migraine: A debate among migraine researchers - Clinical Neurology and Neurosurgery. 2022; 214 : 107136
12. Henry P. ; Comment comprendre la maladie migraineuse. Douleur et Analgésie. 2003; 4 : 203-07.
13. HAS ; Recommandations pour la pratique clinique – Prise en charge et diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques ; 2006
14. Radat F, Lanteri-Minet M. Évaluation de la migraine - Revue Prat. 2008 ; 58
15. Comité de Classification des Céphalées de la Société Internationale des Céphalées. 3e édition de la Classification Internationale des Céphalées. 2019
16. Société Française d'Étude des Migraines et Céphalées – HIT-6™ Questionnaire Sur L'impact Des Maux De Tête ; Disponible sur le site <http://sfemc.fr>

17. Lanteri-Minet M. Qualité de vie et impact de la migraine. 2007 ; John Libbey Eurotext ; 96
18. Dawn C., Rupnow M., Lipton R.B. Assessing and Managing All Aspects of Migraine: Migraine Attacks, Migraine-Related Functional Impairment, Common Comorbidities, and Quality of Life. 2009; 84(5):422-35.
19. Richard A., Henry P., Chazot G., et al. Qualité de vie et migraine. Validation du questionnaire QVM en consultation hospitalière et en médecine générale. *Thérapie* 1993; 48:89-96.
20. Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., Freitag F., Reed M.L., Stewart W.F. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343–9.
21. Lantéri-Minet M. The Role of General Practitioners in Migraine Management. *Cephalgia*. 2008; 28(2_suppl):1–8.
22. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques – Recommandations. Octobre 2002 ; 21
23. Ducros A., de Gaalon S., Roos C. et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 ; 177 : 734-52.
24. E-Vidal. Les recommandations : migraine (cité le 04 mai 2022) Disponible sur le lien : https://evidal.vidal.fr/recos/details/1478/migraine/prise_en_charge
25. Cameron C, Kelly S, Hsieh S-C, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache* 2015;55(Suppl. 4):221–35.
26. Viana M, Genazzani AA, Terrazzino S, Nappi G, Goadsby PJ. Triptan nonresponders: do they exist and who are they? *Cephalgia Int J Headache* 2013; 33:891–6.
27. Leroux E, Buchanan A, Lombard L, Loo LS, Bridge D, Rousseau B, et al. Evaluation of patients with insufficient efficacy and/or tolerability to triptans for the acute treatment of migraine: a systematic literature review. *Adv Ther* 2020; 37:4765–96.
28. Van Hoogstraten WS, MaassenVanDenBrink A. The need for new acutely acting antimigraine drugs: moving safely outside acute medication overuse. *J Headache Pain* 2019; 20:54.
29. La revue pharma, Dossier formation n°9 « Migraines ». 2016; cahier 2 du n°232
30. Chouchana L., Dussaule N., Les bêtabloquants, 2020 ; Fiche 27 de l'ouvrage Méga Guide pharmaco infirmier, 896
31. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987; 44:486–9

32. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2019; 160:762– 72.
33. Lin W, Lin C-L, Hsu CY, Wei C-Y. Flunarizine induced Parkinsonism in migraine group: a nationwide population-based study. *Front Pharmacol* 2019; 10:1495. . doi: 10.3389/fphar.2019.01495.
34. Kashipazha D, Ghadikolaei HS, Siavashi M. Levetiracetam in compare to sodium valproate for prophylaxis in chronic migraine headache: a randomized double-blind clinical trial. *Curr Clin Pharmacol* 2017; 12:55–9.
35. VIDAL Produits [Internet] [cité 10 mai 2022]. Disponible sur <https://www.vidal.fr/medicaments.html>
36. La migraine - Moniteur des Pharmacies 2015 ; n° 3079 - Revues [Internet]. [cité 10 mai 2022].
37. Savoir reconnaître une migraine – Le pharmacien de France N° 1309 ; 2019 Revues [Internet]. [cité 17 mai 2022].
38. La neurologie autrement n°1 la migraine - Le pharmacien de France – 2017; Revues [Internet]. [cité 17 mai 2022].
39. Miller S, Sinclair AJ, Davies B, Matharu M: Neurostimulation in the treatment of primary headaches. *Pract Neurol* 16 (5):362–375, 2016.
40. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al: Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: A randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9:373–380.
41. Larousse - Dictionnaire de français Larousse. 2021.
42. Mackey EF. Effects of Hypnosis as an Adjunct to Intravenous Sedation for Third Molar Extraction: A Randomized, Blind, Controlled Study. *Int J Clin Exp Hypn* 2009; 58: 21–38.
43. Flynn N. Systematic Review of the Effectiveness of Hypnosis for the Management of Headache. *Int J Clin Exp Hypn* 2018; 66: 343–352.
44. Kumar A, Bhatia R, Sharma G, Dhanlika D, Vishnubhatla S, Singh RK et al. Effect of yoga as add-on therapy in migraine (CONTAIN): A randomized clinical trial. *Neurology* 2020; 94: e2203–e2212.
45. Stokes DA, Lappin MS. Neurofeedback and biofeedback with 37 migraineurs: a clinical outcome study. *Behav Brain Funct.* 2010; 6:9.
46. Pfaller A. Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension type headaches. *Pain Physician.* 2010; 13(1):94-6.
47. Andrasik F. Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. *Cleve Clin J Med.* 2010;77 Suppl 3:S72-6.

48. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14:338–50.
49. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet Lond Engl* 2019;394:1765–74.
50. Schoenen J, Manise M, Nonis R, Gérard P, Timmermans G. Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: an update on their added value in migraine prevention. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176(10):788–803.
51. Deng H, Li G-G, Nie H, Feng Y-Y, Guo G-Y, Guo W-L, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine – an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020;20:57.
52. Emission « Méthode Scientifique » France Culture - 16h-17h. Experts interviewés sont le Dr Jérôme Mawet, Dr Michel Lantéri-Minet, Dr Caroline Roos, une infirmière du service de Lariboisière. 31 août 2021
53. Savoir reconnaître une migraine – INSERM dossier douleur ; 2021 Revues [Internet]. [cité le 18 mai 2022].
54. Migraine Quebec mieux comprendre [Internet] [cité le 18 mai 2022] Disponible sur <https://migrainequebec.org>
55. Association « la voix des migraineux » [Internet] [cité le 18 mai 2022] Disponible sur <https://www.lavoixdesmigraineux.fr>
56. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008; 28:1170-1178
57. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Self-reported menstrual migraine in the general population. 2010; *J Headache Pain* 11:87–92
58. IHME. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015). Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation, 2016.
59. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012; 13:177–89
60. Lucas C. Conférence Université de Lille 2 « La migraine: pourquoi plus de femmes? Les spécificités de prise en charge de la migraine chez la femme » ; 2016
61. Bobker S., Broner S., Klebanoff L. Migraine in women. *Semin Neurol* 2017; 37:601–10.
62. Karkhaneh A, Ansari M, Emamgholipour S, Rafiee MH. The effect of 17β-estradiol on gene expression of calcitonin gene-related peptide and some pro-inflammatory mediators in peripheral blood mononuclear cells from patients with pure menstrual migraine. *Iran J Basic Med Sci* 2015;18(09):894-901
63. Lay C, Broner S. Migraine in women. *Neurol Clin*. 2009;27:503-11.

64. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) Le cycle menstruel [Internet] [cité le 23 mai 2022] Disponible sur <http://www.cngof.fr/cycle-menstruel>
65. MacGregor EA, Frith A, Ellis J et al. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006;67(12):2154-8.
66. Allais G, Benedetto C. Update on menstrual migraine: from clinical aspects to therapeutical strategies. *Neurol Sci* 2004;3:S229-31
67. Granella F, Sances G, Allais G, et al. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centers. *Cephalalgia* 2003;24:707-16.
68. Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual migraine and treatment options: review. *Headache* 2017;57:194–208.
69. Allais G, Tullo V, Omboni S, et al. Frovatriptan vs. other triptans for the acute treatment of oral contraceptive-induced menstrual migraine: pooled analysis of three double-blind, randomized, cross-over, multicenter studies. *Neurol Sci* 2013;34(Suppl 1):S83-S86.
70. Nattero G, Allais G, De Lorenzo C, et al. Relevance of prostaglandins in true menstrual migraine. *Headache* 1989;29(04):233–8.
71. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain* 2018;19:76
72. Fox AW, Davis RL. Migraine chronobiology. *Headache* 1998;38:436-41.
73. Marcus DA. Managing headache during pregnancy and lactation. *Expert Rev Neurother* 2008;8:385-95.
74. Sances G, Granella F, Nappi R, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003;23(3):197-205.
75. Sances G, Granella F, Nappi R, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003;23(3):197-205.
76. Gaalon S, Donnet A. Headaches during pregnancy. *Revue neurologique* 2020 ; Vol. 177 - N° 3 - p. 195-202
77. Peng W, Lauche R, Frawley J, Sibbritt D, Adams J. Utilization of complementary and alternative medicine and conventional medicine for headache or migraine during pregnancy: a cross-sectional survey of 1835 pregnant women. *Complement Ther Med* 2018; 41:192–5.

78. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol* 2015;11(4):209–19.
79. Calhoun AH. Migraine treatment in pregnancy and lactation. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21(11):1–5.
80. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005;45(2):144–52.
81. Buch D, Chabriat H. Lamotrigine in the prevention of migraine with aura: a narrative review. *Headache* 2019;59(8):1187–97.
82. Fam J *J Plann Repros Health Care* 2007; 33: 83-93
83. Czeizel AE. Teratogenicity of ergotamine. *J Med Genet* 1989;26:69-70.
84. Lantéri-Minet M, Mise au point – Migraine et grossesse, conduite à tenir chez une femme migraineuse enceinte et au cours de l’allaitement. *Neurologies Mars 2010 ;vol 13 numéro 126*
85. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D’Amico R, Marozio L, Bertozzi L, Ornati A, Benedetto C (2009) Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia* 29:286-92
86. Aukes AM, Yurtsever FN, Boutin A, Visser MC, de Groot CJM. Associations between migraine and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta- analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2019;74:738–48.
87. Sances G, Granella F, Nappi RE et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum : a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23 : 197-205.
88. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007; 33: 83-93.
89. P. Ripa, R. Ornello, D. Degan, et al., Migraine in menopausal women: a systematic review, *Int. J. Womens Health* 7 (2015) 773–82.
90. MacGregor EA, Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review *Maturitas* 142 2020; 24–30
91. MacGregor EA. Progress in the pharmacotherapy of menstrual migraine. *Clin Med Insights* 2011; 3: 245–273.
92. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral cor- relates. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 127–36.
93. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache* 2003; 43: 470–78.
94. Bousser MG. Estrogens, migraine, and stroke. *Stroke*. 2004;35(11 Suppl 1):2652–2656.
95. Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas*. 1993; 17:31–7.

96. Ripa P, Ornello R, Degan D, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015; 7:773-782.
97. H. Cappy et al. Migraine et contraception, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 43, 2015 ; 234–241.
98. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain*. 2014;15(1):2.
99. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(1):35–45.
100. Robin G. La contraception. *Reproduction humaine et hormones* 2021; Volume XXXIV numéro 1-2
101. De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*. 2011 Oct;96(4):917–20.
102. Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B, Merki LL, Agosti R, Gantenbein AR. Desogestrel-only contraception may reduce headache frequency and improve quality of life in women suffering from migraine. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013 ;18(5):394–400.
103. Cappy H, Lucas C, Catteau-Jonard S, Robien G. Migraine and contraception. *Gyneco Obstet Fertil*, 2015. 43(3) : 234-41
104. Hédon B, Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A, Cardinale C, Hamdaoui N, Hassoun D, Joinville-Bera AP, Lambert M, Linet T, Pienkowski C, Plu-Bureau G, Pragout D, Robin G, Rousset-Jablonski C, Scheffler M, Vidal F, Vigoureux S. Recommandations pour la pratique clinique : Contraception (texte court), Élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). 2019, 48 (7) 441-454.
105. Plu-Bureau G., L. Maitrot-Mantelet. Migraines et hormones. *La Lettre du Neurologue* 2012; Vol. XVI - n° 5 - 169
106. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB, Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura, *J. Headache Pain* 2014; 15-30.
107. Duriez P, *Physiopathologie de la migraine*. Faculté de Pharmacie Lille 2; 2015
108. Sandrine Cabut, *Migraine : de nouveaux médicaments préventifs redonnent de l'espoir aux malades*. *Le Monde* ; 2020.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : VISEUX
Prénom : Justine

Titre de la thèse : La prise en charge de la patiente migraineuse tout au long de sa vie hormonale : puberté, contraception orale, grossesse, préménopause et ménopause

Mots-clés : Migraine, avec aura, sans aura, physiopathologie, traitement de crise, traitement de fond, thérapeutique, cycle hormonal, femme, hormones, puberté, contraception, grossesse, préménopause, ménopause

Résumé :

La migraine touche 17 à 21 % des adultes dans le monde. En 2021, l'INSERM évaluait à 11 millions le nombre de migraineux en France. La migraine est devenue une maladie très courante et très invalidante. Cependant, la migraine est très souvent sous-diagnostiquée et les patients ne sont pas conscients qu'ils sont migraineux.

Du fait de sa grande prévalence et du retentissement qu'elle induit, la migraine est classée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) parmi les vingt maladies ayant le plus fort impact sociétal, et elle se hisse même à la neuvième place si n'est considérée que la population féminine. En effet, la migraine touche plus les femmes que les hommes. Avant la puberté, les garçons et les filles sont également touchés, mais la prépondérance féminine apparaît après la puberté.

La migraine n'est peut-être pas une maladie que l'on peut considérer comme grave car elle n'est pas mortelle. Mais c'est une maladie extrêmement invalidante pour les patients au point parfois de rendre impossible toute activité professionnelle, de compliquer lourdement la vie sociale et familiale. La migraine est un problème de santé publique en raison des inaptitudes qu'elle engrange et auxquelles s'associent un coût financier.

Le but de cette thèse est de définir la maladie migraineuse, les traitements disponibles, l'impact des hormones féminines sur la maladie et ainsi permettre aux pharmaciens et aux patients d'optimiser la prise en charge.

Membres du jury :

Président : Pr Jean Louis CAZIN, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille), Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre de Lutte Contre le Cancer des Hauts de France), Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

Assesseur(s) : Pr Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie UFR3S – Université de Lille, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Membre(s) extérieur(s) : Dr Charlotte LYTRAS, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Doremus, Fort Mahon