

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 13 juin 2025

Par Mme Guerin Olympe

**Migraine et vie génitale de la femme,
Que doit savoir le pharmacien ?**

Membres du jury :

Président : Pr Dine Thierry, Pu-Ph de pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique.

Directeur, conseiller de thèse : Dr LUCAS Christian, Neurologue. Praticien hospitalier

Chef de service de la structure douleur chronique pour l'antenne Salengro CHU Lille
Président de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées (SFEMC).

Assesseur(s) :

Dr LYAZID Nadia, Pharmacien BPDOM France oxygène région nord et pharmacienne adjointe en officine.

Dr Valque Hélène, Pharmacienne titulaire, Présidente de la CPTS Grand Arras.

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

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

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
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
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	

M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

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

Remerciements :

Au Dr Lucas, directeur de thèse : Merci de m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse sur ce sujet qui me tenait à cœur. Votre expertise reconnue m'a été d'une grande aide. Soyez assuré de mes remerciements les plus sincères.

Au Pr Dine, président du jury : Je tiens à vous remercier pour l'honneur que vous m'avez fait en présidant ce jury. Je vous en suis très reconnaissante pour l'attention que vous m'avez portée et vous adresse tous mes remerciements.

Au Dr Lyazid : Je vous en suis profondément reconnaissante pour votre accompagnement tout au long de la rédaction de ma thèse. Votre aide et vos conseils m'ont été d'un grand soutien ont compté dans l'aboutissement de ce travail.

Au Dr Valque : Je vous remercie pour votre présence au sein de mon jury et pour la confiance que vous m'avez témoignée. Votre participation a été particulièrement appréciée.

A mes parents : Merci de m'avoir soutenue tout le long de ces études. Je vous en suis profondément reconnaissante, sans vous je n'en serais pas là. Vous m'avez fait confiance, vous m'avez écoutée et aidée tellement de fois. Grâce à vous j'ai la vie que je voulais avoir. Mille mercis du fond du cœur.

A mes frères Émile et Joseph : Je vous aime.

A ma grand-mère et ma mamie : merci de demander tous les deux jours la date de la soutenance, ça m'a motivée ! je vous aime très fort.

A Marie et Chadi : Merci Marie et Chadi pour ces années ensemble en coloc, cette joie quotidienne me laisse un doux souvenir de la période passée à la fac. Et un autre grand merci Marie pour les illustrations magnifiques que tu as faites.

A Lise, Lila et Théo : Merci pour toute cette écoute, ces conseils et l'amour que vous avez pu me donner. Je suis si heureuse de vivre près de vous, je vous aime.

A tous les copains : Sophie, Rémi 7, Rémi, Salomé, Charlotte, Aurélie, Siloé, Martine, Alix, Arnaud, Paul, Rémy, Mathilde, Lucas, Alex et à toutes les autres rencontres. Merci pour tous ces moments de joie et les fous rire.

A Moka : mon petit bébé chat.

Sommaire

I.	INTRODUCTION	19
A.	GENERALITES	19
1.	<i>Description et épidémiologie.....</i>	<i>19</i>
2.	<i>Symptomatologie et diagnostic (5)</i>	<i>20</i>
B.	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MIGRAINE	25
1.	<i>Facteurs déclenchants</i>	<i>26</i>
2.	<i>Dépression corticale envahissante</i>	<i>30</i>
3.	<i>Vasodilatation et inflammation des artères méningées.....</i>	<i>31</i>
4.	<i>Douleur.....</i>	<i>32</i>
C.	COMPLICATIONS DE LA MIGRAINE (COURT ET LONG TERME)	34
1.	<i>Impacts économiques et professionnels.....</i>	<i>34</i>
2.	<i>Impact sur la santé</i>	<i>34</i>
D.	PRISE EN CHARGE SELON LA SOCIETE FRANÇAISE D'ÉTUDES DES MIGRAINES & CEPHALEES (2021)	39
1.	<i>Prise en charge médicamenteuse (33)</i>	<i>39</i>
2.	<i>Prise en charge non médicamenteuse.....</i>	<i>61</i>
II.	MIGRAINE ET VIE GENITALE DE LA FEMME.....	62
A.	ENFANCE	62
1.	<i>Épidémiologie et symptômes</i>	<i>62</i>
2.	<i>Prise en charge</i>	<i>63</i>
3.	<i>Que doit savoir le pharmacien ?.....</i>	<i>66</i>
B.	EN AGE DE PROCREER.....	68
1.	<i>Épidémiologie.....</i>	<i>68</i>
2.	<i>Impact de la contraception (63)</i>	<i>68</i>
3.	<i>Prise en charge</i>	<i>68</i>
C.	ENCEINTE	72
1.	<i>Épidémiologie.....</i>	<i>72</i>
D.	FEMME ALLAITANTE.....	78
1.	<i>Épidémiologie.....</i>	<i>78</i>
2.	<i>Prise en charge</i>	<i>78</i>
E.	PREMENOPAUSE	82
1.	<i>Physiopathologie et épidémiologie</i>	<i>82</i>
F.	MENOPAUSE.....	84
1.	<i>Physiopathologie et épidémiologie</i>	<i>84</i>
2.	<i>Prise en charge</i>	<i>85</i>
III.	CAS DES PERSONNES TRANSGENRES SOUS HORMONOTHÉRAPIE (84).....	88

A.	INTRODUCTION A L'ETUDE.....	88
B.	RESULTATS DE L'ETUDE.....	89
1.	<i>Épidémiologie</i>	89
C.	CONCLUSION.....	91
IV.	CONCLUSION	92
A.	QUE DOIS SAVOIR LE PHARMACIEN ?.....	92
B.	POSTER	94

Acronymes et abréviations utilisés :

- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- IHS : International Headache Society
- ICHD : International Classification of Headache Disorders
- CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide
- DCE : Depression Corticale Envahissante
- AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien
- IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- RCP : Résumé Caractéristiques Produit
- CYP : Cytochrome P450
- P-gp : Permeability GlycoProteine ou Glycoproteine P
- BCRP: Breast Cancer Resistance Protein
- HAS : Haute Autorité de Santé
- IHS : International Headache Society
- THM : Traitement Hormonal de la ménopause
- CTZ : Chimioréceptive Trigger Zone
- SFEMC : Société Française d'Études des Migraines & Céphalées
- CRAT : Centre de Référence sur les Agents tératogènes

Table des Figures :

Figure 1 : prévalence de la migraine sur une période d'un an, par âge et par sexe, ajusté en fonction des données démographiques	20
Figure 2 : les différentes phases de la migraine	21
Figure 3 : Les critères de diagnostic de la migraine sans aura (5)	22
Figure 4 : Les critères de diagnostic de la migraine avec aura typique (5)	23
Figure 5 : Les critères de diagnostic de la migraine chronique et de céphalées par surconsommation en antalgique, facteur de passage à la chronicité des migraines (5)	24
Figure 6 : Mécanisme de la crise de migraine (11)	26
Figure 7 : Illustration sur la sensibilité du cerveau patients des migraineux (11)	27
Figure 8 : Schéma inflammation neurogène (8)	31
Figure 9 : Schéma de la boucle trigémino vasculaire (23)	33
Figure 10 : Comorbidités de la migraine (10)	38
Figure 11: Arbre décisionnel de prise en charge de la crise de migraine (VIDAL), janvier 2025 (47)	48
Figure 12 : campagne de sensibilisation sur le non remboursement des anticorps anti CGRP	51
Figure 13 : Calendrier de migraines par la SFEMC	61
Figure 14: Pictogramme figurant sur les boîtes d'ibuprofène, ordre des pharmaciens	74
Figure 15 : Pictogramme figurant sur les boîtes de Laroxyl (amitriptyline), ordre des pharmaciens	76
Figure 16: poster La migraine au comptoir, fiche conseils, illustration réalisée par Marie Cordeiro Saliba	94
Figure 17: poster La migraine et les femmes à tout âge, illustration réalisée par Marie Cordeiro Saliba	95

Table des tableaux :

Tableau 1 : traitements de crise, mécanismes d'action et conditions de prescriptions	49
Tableau 2 : traitements de fond, mécanismes d'action et conditions de prescription	60

I. INTRODUCTION

A. Généralités

1. Description et épidémiologie

La migraine est selon l'OMS, classée parmi les vingt pathologies ayant le plus fort impact sociétal. A l'échelle individuelle, la qualité de vie est également altérée. Les crises de migraines épisodiques (moins de 15 jours par mois) ont une prévalence en moyenne de 12 à 21,3 % dans la population (1)(2) avec une prédominance féminine, le ratio est d'un homme pour trois femmes (figure 1). Cette fourchette s'explique par la définition de « migraine stricte » de l'IHS (International headache society) et qui compte 12% de migraineux. Si on inclut les migraineux probables qui sont les patients à qui il manque un critère de « migraine stricte », on en dénombre 21,3%. La migraine concerne essentiellement les sujets âgés de 20 à 50 ans avec un début avant l'âge de 40 ans. Chez les enfants, 5 à 10 % sont touchés, sans prédominance féminine, le ratio est le même entre le sexe masculin et féminin. Pour ce qui est du sujet âgé, la prévalence chute nettement. Enfin, 1,5 à 2,5 % des patients ayant des migraines épisodiques évoluent vers des migraines chroniques, ce qui correspond à au moins 15 jours de céphalée par mois depuis plus de 3 mois et avec des crises de migraines traitées comme telles (2).

Le caractère familial et génétique est indissociable de cette pathologie. On note des antécédents familiaux de migraine chez environ 60% de patients (3).

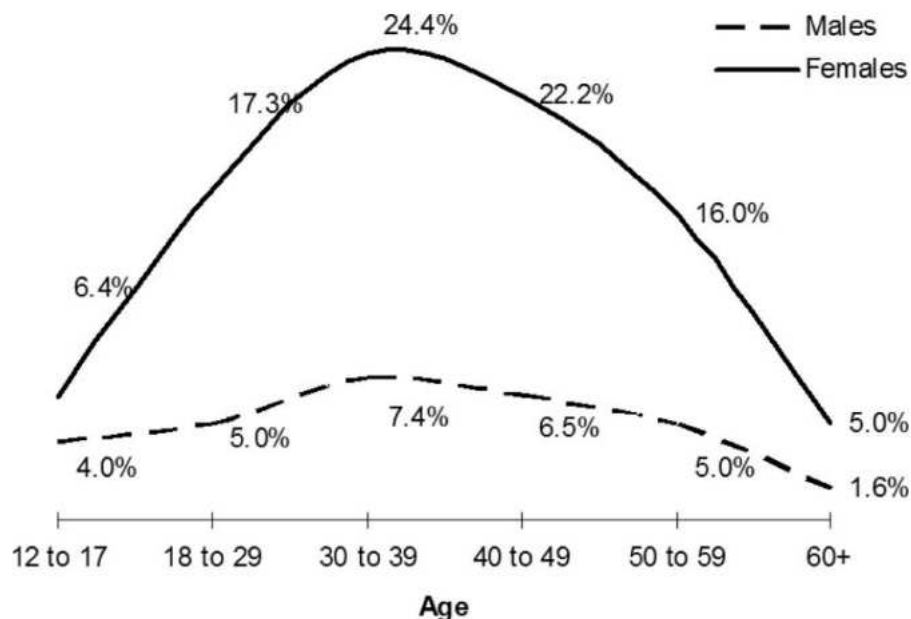


Figure 1 : prévalence de la migraine sur une période d'un an, par âge et par sexe, ajusté en fonction des données démographiques

(4)

La troisième classification internationale des céphalées (ICHD III) permet d'individualiser les céphalées primaires et secondaires. Les céphalées primaires comprennent les céphalées de tension, la migraine et les algies vasculaires de la face. Les céphalées secondaires sont des céphalées consécutives à une pathologie (traumatisme crânien, infections etc) (5).

2. Symptomatologie et diagnostic (6)

La migraine est à différencier des céphalées de tension. La céphalée de tension est caractérisée par une pression bilatérale exercée sur le front sans signe associé, et qui affecte 50 à 70% de la population. La migraine se caractérise par de longues crises douloureuses (plus de 4 heures) avec des signes associés tels que la photophobie, la phonophobie ainsi que la nausée voire des vomissements. Pour 20 à 30% des patients migraineux, les crises sont annoncées par des auras, comprenant des troubles visuels, sensitifs et / ou du langage pour les auras typiques (7). Les auras atypiques concernent

d'autres troubles tels que moteurs, visuels monoculaires ou encore bilatéraux et demandent souvent des examens complémentaires.

Le diagnostic et l'impact sur la vie du patient s'établissent en fonction de la fréquence et l'évaluation des crises, de l'intensité et des signes associés, et de la présence ou non d'aura.

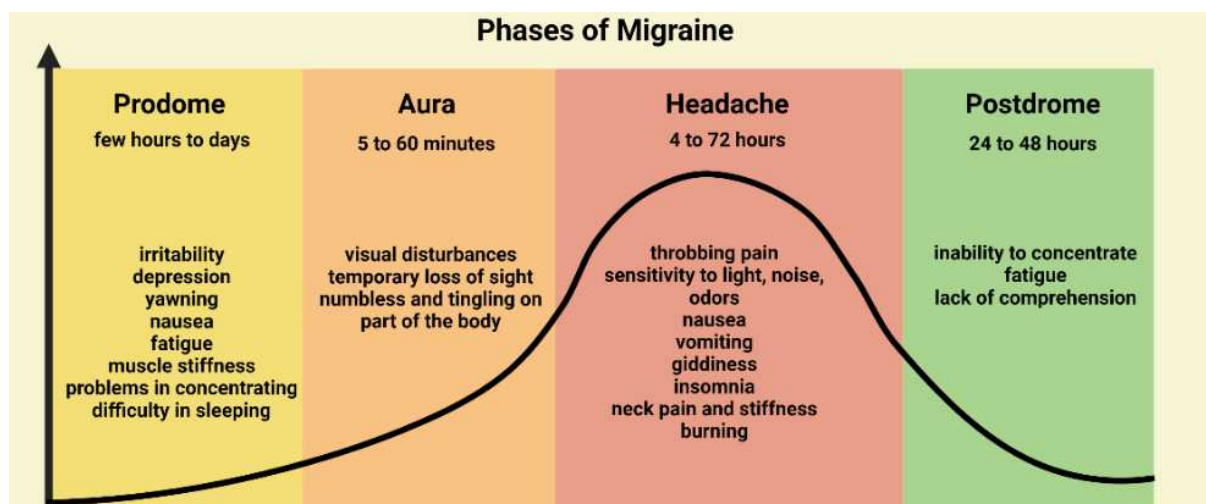


Figure 2 : les différentes phases de la migraine

(8)

a. Prodromes

Quel que soit le type de crise, il est courant d'observer des signes annonciateurs nommés prodromes. L'aura est un mécanisme physiopathologique différent. Un prodrome est un signe annonçant la douleur. On peut citer l'irritabilité, la fatigue, des problèmes de concentration, une sensation de faim impérieuse, une tension musculaire nucale ou encore des bâillements à répétition (8). Cette liste de symptômes est non exhaustive et les prodromes varient beaucoup en fonction des patients. Le pharmacien a un rôle à jouer en informant les patients de ces signes annonciateurs.

b. La migraine sans aura

On pose le diagnostic de migraine sans aura chez l'adulte dès lors que le patient a des crises migraineuses et jamais d'aura. Les crises sont, selon les termes du collège des enseignants de neurologie, des céphalées invalidantes accompagnées d'hypersensibilité à la lumière, avec ou sans nausées. Elles durent pendant 4 à 72 heures sans traitement. Les signes associés sont le plus souvent la photophobie, la phonophobie, l'osmophobie (l'intolérance aux odeurs) mais qui ne fait pas partie stricto sensu parmi les critères de diagnostics, des troubles digestifs qui peuvent être importants, des troubles de la concentration ou encore des sensations de vertige. Un patient est considéré comme migraineux sans aura quand il aura fait au moins 5 crises dans sa vie.

Tableau 10.2. A Critères diagnostiques de la migraine sans aura (code 1.1 de l'ICHD-3).

A	Au moins cinq crises répondant aux critères B-D
B	Crises de céphalées durant 4 à 72 heures (si non traitées ou inefficacement traitées)
C	Céphalées ayant au moins deux des quatre 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. nausée et/ou vomissements 2. photophobie et phonophobie
E	N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

Figure 3 : Les critères de diagnostic de la migraine sans aura (5)

c. Migraine avec aura

Un patient est diagnostiqué faisant des migraines avec aura à partir de deux crises avec aura, indépendamment du nombre de migraine sans aura. Comme décrit dans le tableau de la figure 3, les auras peuvent être typiques pour la majorité ou atypiques. La très grande majorité des auras sont visuelles. A noter qu'une aura peut subvenir de façon isolée sans phase de céphalée.

Tableau 10.3. A Critères diagnostiques de la migraine avec aura typique (code 1.2.1 de l'ICHD-3).

A	Au moins deux 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 trois des six caractéristiques suivantes : 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 à 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

Figure 4 : Les critères de diagnostic de la migraine avec aura typique (5)

d. Migraine chronique

Le passage à la chronicité est défini selon la fréquence des crises, avec des céphalées sur plus de 15 jours par mois dont 8 crises migraineuses depuis plus de 3 mois. Les facteurs favorisant le passage à la chronicité sont le sexe féminin, la surconsommation en antalgique, de faibles revenus, la sédentarité, plus de trois tasses de café par jour et des traumatismes psychologiques. Les comorbidités sont essentiellement la dépression mais aussi l'asthme, l'obésité, des douleurs aux cervicales ou lombaires, des insomnies ou encore de l'hypertension artérielle.

Tableau 10.4. A Critères diagnostiques de la migraine chronique (adaptés du code 1.3 de l'ICHD-3).

A	Céphalée (migraineuse ou tensive) ≥ 15 jours/mois depuis > 3 mois, et répondant aux critères B et C
B	Survenant chez un patient ayant eu au moins cinq crises de migraine sans et/ou avec aura
C	Au moins 8 jours/mois depuis > 3 mois, la céphalée satisfait les critères de : 1. la migraine sans aura (code 1.1) 2. la migraine avec aura (code 1.2)
D	N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

Tableau 10.5. A Critères ICHD-3 de la céphalée par abus médicamenteux.

A	Céphalée survenant ≥ 15 jours/mois chez un patient ayant une céphalée préexistante
B	Surconsommation régulière depuis > 3 mois d'un ou plusieurs traitements de crise des céphalées 1. Antalgiques non-opiacés (AINS, aspirine, paracétamol) pris ≥ 15 jours/mois 2. Triptans, ergotamine, opiacés et/ou antalgiques combinés pris ≥ 10 jours/mois
C	N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

Figure 5 : Les critères de diagnostic de la migraine chronique et de céphalées par surconsommation en antalgique, facteur de passage à la chronicité des migraines (5)

B. Physiopathologie de la migraine

La physiopathologie de la migraine comprend deux théories, la théorie neurogène inflammatoire et la théorie vasculaire. Longtemps, la théorie vasculaire a été utilisée pour décrire le mécanisme de la migraine, mais il s'avère que la théorie neurogène inflammatoire est à présent dominante bien que le mécanisme précis ne soit pas encore totalement élucidé (9).

C'est une maladie multifactorielle qui inclut une part de génétique. En effet, 180 gènes ont été identifiés, ce qui explique que certains patients aient par exemple un déficit de sérotonine, un excès de glutamate et de CGRP, qui sont les principaux neurotransmetteurs et neuropeptides impliqués dans la crise de migraine (10). La sérotonine régule la dilatation artérielle, le sommeil, l'humeur et l'anxiété. Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur, ce qui explique que les migraineux aient un cortex hyperexcitable et soient donc sensibles aux variations (de stress, de sommeil, hormonales, etc ...). Cela permet de comprendre les potentiels facteurs déclenchants qui sont des modulateurs d'un seuil migrainogène bas génétique déterminé.

Une crise peut être décomposée en plusieurs étapes que sont l'action des facteurs déclenchants suivie de la dépression corticale envahissante (DCE) qui se propage de l'arrière en avant du crâne. Puis nous constatons la vasodilatation des artères méningées et une inflammation neurogénique de cette même zone avec largage d'une « soupe inflammatoire » avec notamment du CGRP qui est prééminent, et s'en suit une phase de douleur (8).

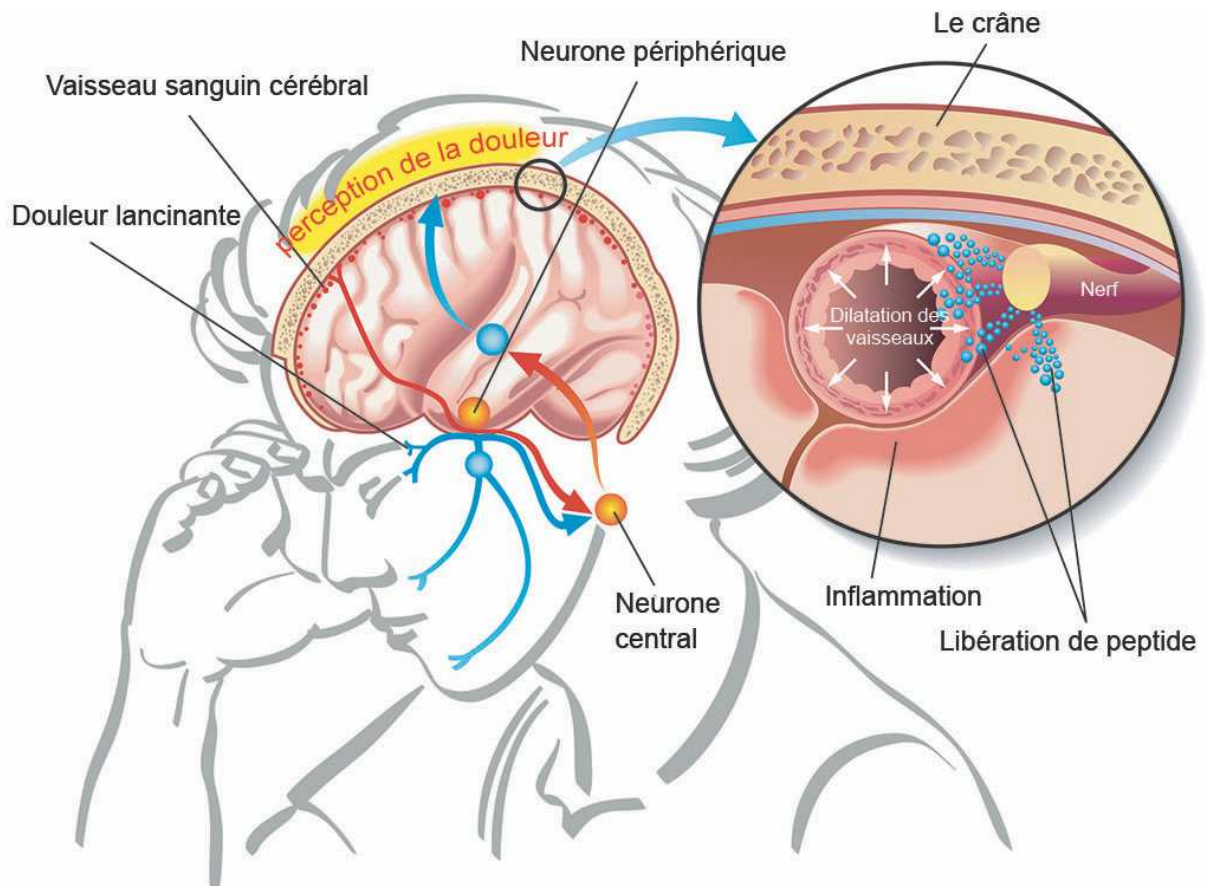


Figure 6 : Mécanisme de la crise de migraine (11)

1. Facteurs déclenchants

Les facteurs déclenchants vont avoir un impact sur l'excitabilité neuronale, notamment au niveau de l'hypothalamus qui est la structure neuronale responsable de la régulation des fonctions végétatives comme la faim, l'humeur, le sommeil ou encore le stress (9). En étant soumis à certains facteurs déclenchants, le seuil d'excitabilité va être franchi. Il y aura la transmission d'un message appelée dépression corticale envahissante qui est comparable à un tsunami avec une phase d'hyperexcitabilité neurono-gliale suivie d'une phase de dépression de l'activité neurono-gliale (8). Ce tsunami que l'on voit également lors d'une commotion cérébrale ou une ischémie cérébrale ou une hémorragie cérébrale se propage lentement sur le cortex à la vitesse de 2-3 mm/min de l'arrière du cortex (en occipital) vers l'avant et est une agression pour le cerveau qui va répondre par un largage de la « soupe inflammatoire » comprenant, du CGRP, du PACAP, de la substance P...Comprendre ces facteurs

permet de mieux agir sur la prévention des crises, particulièrement s'il y a un terrain génétique.



Figure 7 : Illustration sur la sensibilité du cerveau patients des migraineux (11)

a. Facteurs endogènes

Il existe beaucoup de facteurs endogènes impliqués dans le déclenchement de la crise de migraine, mais un des principal élément déclencheur est l'œstrogène. Ce qui explique la prévalence beaucoup plus élevée chez la femme en âge de procréer en population générale.

Un lien entre cycle menstruel féminin et migraine a été établi, et c'est la variation hormonale, notamment en œstrogène, qui en serait la cause, et non un taux particulièrement élevé ou faible. L'incidence des migraines chez la femme augmente 2 jours avant les menstruations et jusqu'à 3 jours après (12).

De plus, il est avancé que les œstrogènes pourraient avoir un rôle dans la modulation de la production, l'élimination et l'amélioration de la sensibilité de la sérotonine à ses récepteurs. Des relations entre le taux de sérotonine et d'œstrogène

ont tout de même étaient décrites. Une baisse d'œstrogène entraînerait une augmentation de la sérotonine et provoquerait notamment une vasodilatation des vaisseaux méningés (13).

Il a été également mis en évidence qu'une injection d'œstrogène retarde l'apparition de migraines et qu'en dessous d'un certain taux d'œstrogène, on peut déclencher une migraine. Il y aurait donc l'existence d'un seuil oestrogénique expliqué par le lien migraine et sevrage oestrogénique. La physiologie de la migraine en elle-même dépend également des variations en œstrogènes et en sérotonine. Il a donc été amené que le déclenchement de la crise serait dépendant du taux en œstrogène alors que la physiopathologie dépendrait plutôt de la variation de ce taux (14).

Des récepteurs aux œstrogènes (ERB α et β) dans le SNC et surtout dans l'hypothalamus ont été identifiés, on peut donc supposer une influence dans le déclenchement de la crise (14).

Par ailleurs, les œstrogènes augmenteraient la neurotransmission du glutamate, qui est un neurotransmetteur excitateur. Cela augmenterait le risque d'aura lorsque que le taux d'œstrogène est élevé (14).

Pour résumer, un taux important d'œstrogène n'entraînerait pas de migraine et à l'inverse, un sevrage devrait provoquer une migraine mais la physiopathologie est bien plus complexe. Il a été communément admis que la variation du taux d'œstrogène en était essentiellement la cause dans ce contexte menstruel.

b. Facteurs exogènes

L'équilibre est primordial pour un patient migraineux, que ce soit au niveau du sommeil, du stress ou de l'alimentation. Un déséquilibre peut être facteur déclenchant de crise.

En ce qui concerne l'alimentation, c'est un des principaux facteurs exogènes déclencheur de crise. On peut citer mais sans consensus le chocolat, le citron, la

caféine, l'aspartame, les repas gras, les sulfites. Concernant le chocolat comme facteur déclenchant, c'est sans doute un mythe car dans les prodromes d'origine hypothalamique on peut observer une sensation de faim impérieuse (par stimulation du centre de la satiété) qui nous incite à manger quelque chose d'agréable comme le chocolat mais qui est sans doute innocent ! De même le café a un effet antalgique (utilisé d'ailleurs dans la pharmacopée) et c'est le sevrage en caféine qui peut être un facteur déclenchant pour les gros consommateurs de caféine. Selon certaines études, l'alimentation pourrait même les prévenir en ayant un impact sur la régulation des mécanismes métaboliques qui impliquent l'inflammation. L'alcool est aussi un apport exogène qui a un impact sur le déclenchement des crises par stimulation des récepteurs TRPV1 qui déclenchent un large de CGRP (15).

La caféine est impliquée dans les crises de migraine. Le sevrage est reconnu comme facteur déclenchant de crise. Il sera recommandé d'avoir une consommation raisonnée, environ 200 mg de caféine par jour (16).

Autres que les facteurs alimentaires, il a été recensé que les migraineux peuvent déclencher une crise à cause d'une émotion qu'elle soit positive négative, ou de l'apparition ou d'une levée de stress, de la lumière vive, d'un changement de météo, d'une odeur, d'un manque de sommeil ou encore de la consommation de tabac (17). Le stress chronique est reconnu comme étant un facteur de risque à développer des migraines. L'implication du stress est complexe et s'explique aussi par l'existence de gènes communs migraine/anxiété. (18)

Toute variation au quotidien peut selon la susceptibilité individuelle être facteur déclenchant. C'est pourquoi il est important de tenir un calendrier des migraines afin d'identifier ces facteurs exogènes.

c. Axe intestin – cerveau

Le microbiote et son rôle dans l'inflammation ont été étudiés dans le déclenchement des crises de migraine. Il a été mis en évidence une augmentation dans l'intestin des cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1bêta, IL-6, IL-8 et TNF

alpha lors d'apparition de crises migraineuses. De plus, il existe un mécanisme de signalisation entre le microbiote et le système nerveux central, ce qui suggère que le profil du microbiote peut être modulé par le système nerveux central, comme après un événement stressant, et ainsi créer des dysbioses. La communication se fait donc du microbiote au cerveau et inversement, ce qui pourrait avoir un impact sur la migraine. L'axe bi-directionnel cerveau – intestin pourrait également être modulé par la libération du CGRP (et autres neurotransmetteurs), impliqués dans la physiopathologie de la migraine (19).

2. Dépression corticale envahissante

Suite à la stimulation du cerveau et notamment de l'hypothalamus par un ou plusieurs facteurs déclenchants, un signal appelé la dépression corticale envahissante (DCE) se propage de l'arrière vers l'avant du crâne. C'est une vague de dépolarisation qui se propage de neurones en neurones à travers les différents cortex. Cela explique certains signes associés. Comme des auras visuelles, des troubles de la sensibilité, du langage et des hémipariés (20). A noter que la DCE est présente dans la migraine avec ou sans aura.

La DCE, par son passage stimule le nerf trijumeau. Le nerf trijumeau (nerf V dans la classification des douze nerfs crâniens), exerce des fonctions essentiellement sensibles et un peu motrices (muscles masséters) au niveau de la face. Lorsqu'il est stimulé par la DCE, il entraîne en réponse une vasodilatation ainsi qu'une inflammation des artères méningées (8). Il relargue des médiateurs de l'inflammation et des protéines inflammatoires dont la CGRP. En effet, il a été observé qu'une dépolarisation ainsi qu'une onde excitatrice dans le cortex cérébral libère des neuromédiateurs responsables de l'activation des nerfs dans la dure mère et de la vasodilatation des vaisseaux sous duras et aboutit à une inflammation locale (8).

3. Vasodilatation et inflammation des artères méningées

Dans la cascade chimique qui va suivre la stimulation du nerf trijumeau par la DCE, on observera le rôle des neuropeptides dans l'inflammation neurogène, la transmission de la douleur, l'extravasation plasmique, les symptômes associés à la crise de migraine.

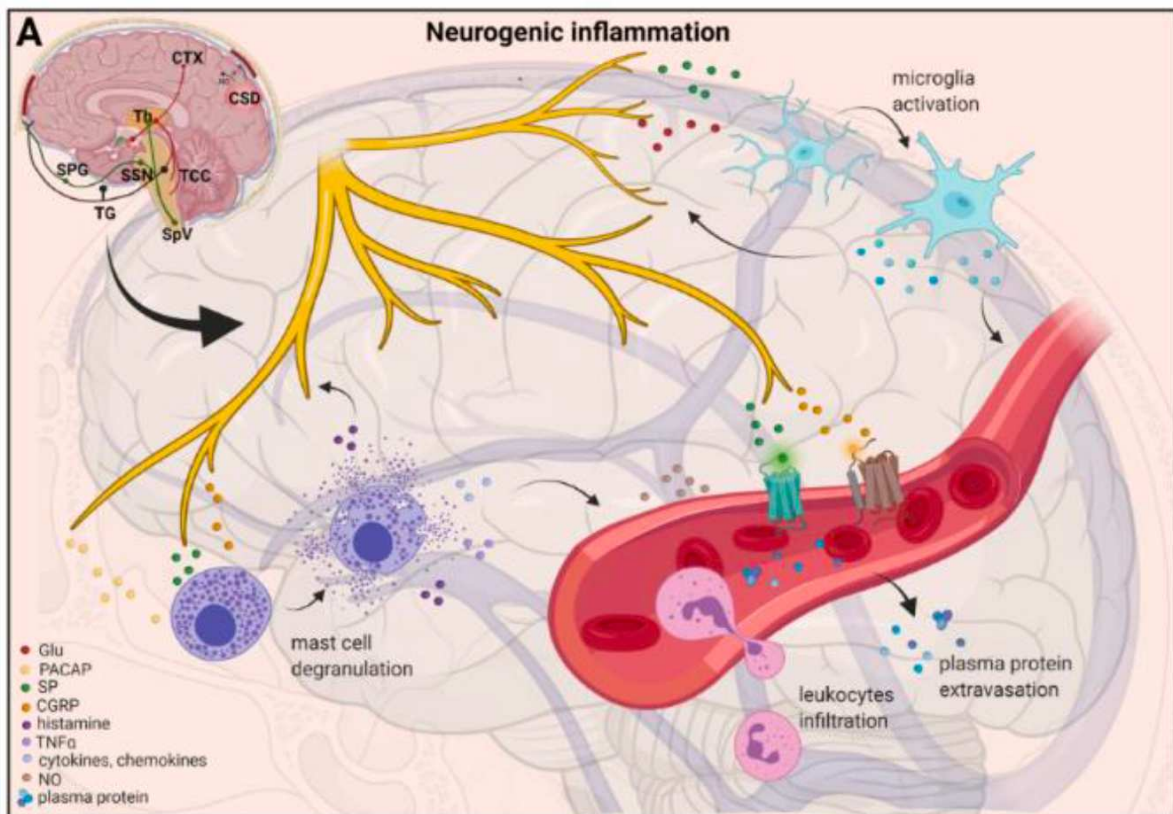


Figure 8 : Schéma inflammation neurogène (8)

Le CGRP est une cible dans la prise en charge de la migraine car il a un rôle multiple dans la symptomatologie de la migraine. En plus de provoquer une vasodilatation des artères intracrâniennes et une inflammation neurogène, il participe à la sensibilisation des neurones nociceptifs et augmente la sensibilité à la lumière (21). Il a d'ailleurs été observé que les patients migraineux ont un taux circulant de CGRP plus élevé que les non migraineux (22).

Le CGRP a également une action dans les interactions entre les neurones de la glie, ainsi que dans l'extravasation plasmique qui entraîne la dégranulation des mastocytes. En effet, en coexercice avec d'autres médiateurs de l'inflammation, la libération de CGRP provoque la dégranulation des mastocytes qui libèrent eux-mêmes des composés pro – inflammatoires. Il a été mis en évidence que les mastocytes de la dure mère expriment, ainsi que la glie satellite, des récepteurs aux CGRP, ce qui explique ce lien (8).

En parallèle, la dégranulation des mastocytes provoque également une libération de sérotonine qui a son importance dans les symptômes de la migraine (8). Elle est notamment responsable de la vasoconstriction et de la vasodilatation artérielle ainsi que de la régulation du sommeil et de l'anxiété. Sa libération dans le thalamus, situé juste à côté du centre de vomissement dans le plancher du quatrième ventricule est stimulé par la DCE, ce qui serait la cause des symptômes de nausées et vomissement. Sa présence en grande quantité dans les intestins pourrait également être l'origine de ces troubles digestifs.

Les récepteurs aux œstrogènes exprimés dans les mêmes zones du cerveau que les récepteurs au CGRP, présents majoritairement dans les méninges, expliqueraient la modulation de la signalisation du CGRP dans la physiopathologie de la migraine en fonction du cycle menstruel. En effet, un taux plus élevé de CGRP chez les migraineux et notamment chez les femmes a été relevé. Les œstrogènes ont un effet inhibiteur sur la libération de CGRP, ce qui a pour conséquence d'être protecteur de l'inflammation. Cela peut aussi moduler la production de médiateurs de l'inflammation (14).

4. Douleur

Suite au déversement des messagers de l'inflammation dans le système nerveux central arrive la phase de douleur. Elle est engendrée d'une part par le CGRP qui est vasodilatateur, et d'autre part par l'inflammation des artères méningées. La douleur est caractérisée par le système trigémino vasculaire. La dilatation des artères renvoie un message douleurs transmis par le nerf trijumeau (9).

RÔLE DU SYSTÈME TRIGÉMINO VASCULAIRE

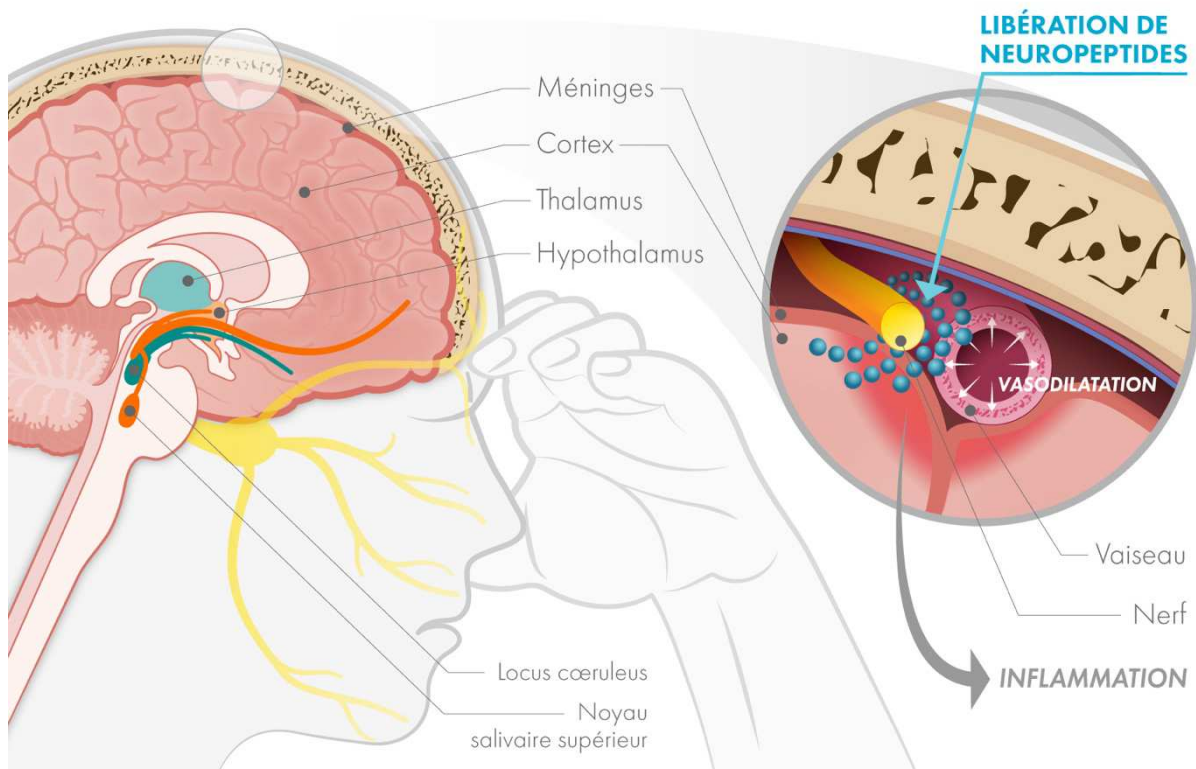


Figure 9 : Schéma de la boucle trigémino vasculaire (23)

Il a été mis en évidence que la progestérone qui a un rôle important dans le cycle menstruel, donne un métabolite appelé l'allopregnanolone. Celui-ci favorise une action antinociceptive en soutenant une activité gabaergique. En parallèle, les œstrogènes modulent l'activité opioïde en augmentant la synthèse d'énképhaline, qui est un ligand du récepteur opioïde et engendre donc une activité antinociceptive. Il a donc été établi que les femmes, en période prémenstruelle, en lien avec la chute en progestérone et œstrogènes, étaient également plus sensibles à la douleur donc à la douleur causée par les migraines. (14)

La possible hypersensibilité du nerf trijumeau est également décrite et l'augmentation de l'expression des substances pro-nociceptives, notamment le CGRP, chez les patients migraineux ont un impact sur la douleur ressentie. (13)

C. Complications de la migraine (court et long terme)

En plus d'être douloureuses pendant la crise, les migraines ont un réel impact sur la vie des patients et sur la société à plus ou moins court terme. Cela aura des conséquences sur l'économie personnelle et sociétale, et affectera les relations sociales et professionnelles des patients, et leur santé en globalité.

1. Impacts économiques et professionnels

Environ 10 millions de français sont concernés par la migraine, allant de crises occasionnelles à la migraine chronique. Cela a un coût pour l'assurance maladie. Il s'élèverait en 2018 à 242 millions d'euros, comprenant le coût des traitements, des arrêts maladie et toute la consommation médicale liée à la pathologie. En France, environ 20% des patients ont eu recours à un arrêt maladie dans l'année (24).

Le coût global annuel en France est de l'ordre de 7 milliards d'euros par an et 90% des coûts sont indirects, cela comprend l'absentéisme et le présentéisme (2).

Selon l'OMS, la migraine est invalidante, autant pour le patient que pour la société. En effet, il y a une perte de la productivité et d'heures de travail suite aux arrêts maladie. Il a été estimé au Royaume Uni une perte de 25 millions de journées de travail et scolaires par an (25).

2. Impact sur la santé

L'impact sur la santé est très large : la migraine a des conséquences physiques et psychiques. On recense notamment de l'anxiété, des troubles dépressifs, des risques cardiovasculaires et des dérives dans l'automédication.

a. Troubles psychiques

Concernant la dépression et l'anxiété, les patients migraineux sont en moyenne plus anxieux et stressés que la population générale, ceci s'explique notamment par

les prédispositions génétiques qui interviennent dans le métabolisme sérotoninergique. Elle est un neuromédiateur avec un rôle important dans la régulation du stress, de l'humeur et du sommeil. La majorité des patients migraineux affirment que le stress leur déclenche des crises, et il est observable que cette population de patients est soumise au stress de manière chronique. Le lien entre le stress et la migraine n'est pas encore tout à fait élucidé mais il a été avancé des hypothèses sur l'impact du métabolisme de la sérotonine chez les migraineux et un possible abaissement du seuil de la DCE. Cela converge vers l'idée que le stress a une place importante dans cette pathologie et donc dans la prise en charge des patients (26). Néanmoins il pourrait s'agir d'un biais de confusion du fait de gènes communs migraine/anxiété.

La dépression a aussi une prévalence plus élevée chez les migraineux, et inversement. Les patients dépressifs ont deux à trois fois plus de risque d'être exposés à la migraine. Il a été mis en évidence des trajets anatomiques communs concernant les voies de la douleur et celles de l'humeur, ce qui pourrait justifier le lien entre les deux. Le lien pourrait s'expliquer par un dysfonctionnement des voies sérotoninergiques, notamment à cause de la composante génétique (18).

Il est également fréquent de retrouver des troubles du sommeil chez ces patients. Il a été établi qu'une mauvaise qualité de sommeil peut être causée par la migraine et inversement. Des troubles du sommeil peuvent être la cause de crises. Les mécanismes ne sont pas totalement élucidés mais des voies anatomiques communes vont en faveur de cette observation. C'est pourquoi il est important d'inclure la qualité du sommeil dans la prise en charge de la migraine (27).

b. Risque cardiovasculaire (28)

Le risque cardiovasculaire est différent selon le type de migraine. Ainsi, les patients ayant des auras auront des risques plus ou moins différents en termes de nature ou de probabilité de ceux qui n'en n'ont pas. Mais en globalité, il est admis que les patients ayant des migraines avec auras présentent plus de risques cardiovasculaires que ceux sans aura et que la population témoin.

Pour les femmes en âge de procréer et notamment si elles ont plus de 35 ans, s'il y a la prise d'une pilule oestro-progestative, qu'elles sont fumeuses et si elles sont obèses, le risque cardiovasculaire est significativement augmenté (29). En présence d'un de ces facteurs de risques (plus de 35 ans ou facteur de risque cardiovasculaire), la pilule oestro-progestative est contre indiquée, et si une femme présente des auras, cette catégorie est également contre indiquée, même en absence de ces facteurs de risques cardiovasculaires (30)

On peut noter que le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) est plus élevé chez les jeunes présentant des migraines avec auras. La confusion entre une aura et un accident ischémique transitoire (AIT) est d'ailleurs possible pour ces patients. Le lien entre le mécanisme de l'aura et l'AVC n'est pas élucidé mais la piste de la dépression corticale est envisagée. Des micro-embolismes d'origine cardio-embolique ou sur sténose athéromateuse artérielle cérébrale peuvent provoquer une DCE. On peut donc avoir des auras symptomatiques d'un problème vasculaire. Il a aussi été mis en évidence que les migraineux auraient une plus grande vulnérabilité des tissus aux lésions ischémiques. De plus, il existe une théorie génique concernant le lien entre AVC et migraine mais à ce jour, cela n'a pas été mis en évidence.

Concernant ceux présentant des auras, il a été remarqué une plus grande quantité de microparticules endothéliales par rapport aux autres patients, ce qui appuie l'hypothèse du dysfonctionnement endothélial qui mènerait à l'AVC.

Les traitements de crise vasoconstricteurs (triptans, dihydroergotamine et l'ergotamine qui dérivent de l'ergot de seigle) sont à bannir en fonction des risques cardiovasculaire. En cas d'antécédant d'AIT, d'angor, d'insuffisance coronarienne, d'hypertension artérielle non contrôlée, les dérivés d'ergot de seigle seront contre indiqués. Pour les triptans s'ajoutent les antécédents d'AVC et d'infarctus du myocarde (31)(32)(33). En cas de non-respect des contre-indications, ces traitements peuvent participer au risque cardiovasculaire. En dehors de ces contre-indications, il est très peu probable qu'un sujet soit exposé à ces risques. En effet, les triptans n'augmentent *per se* le risque vasculaire, on sait aussi qu'ils bloquent la libération présynaptique du

CGRP donc leur effet thérapeutique est essentiellement dû à l'inhibition du CGRP et non au faible effet vasoconstricteur.

c. Migraine et épilepsie

L'hyperactivité neuronale, notamment liée au déséquilibre entre le glutamate qui est hyper-excitateur et celle du GABA qui est inhibitrice, peut expliquer un lien génétique probable entre la migraine et l'épilepsie (34).

d. Autres comorbidités

Une multitude de comorbidités rapportées à la migraine ont été observées, et seraient en grande partie expliquées par la génétique. On peut par exemple citer le diabète de type 2, l'asthme ou l'endométriose.

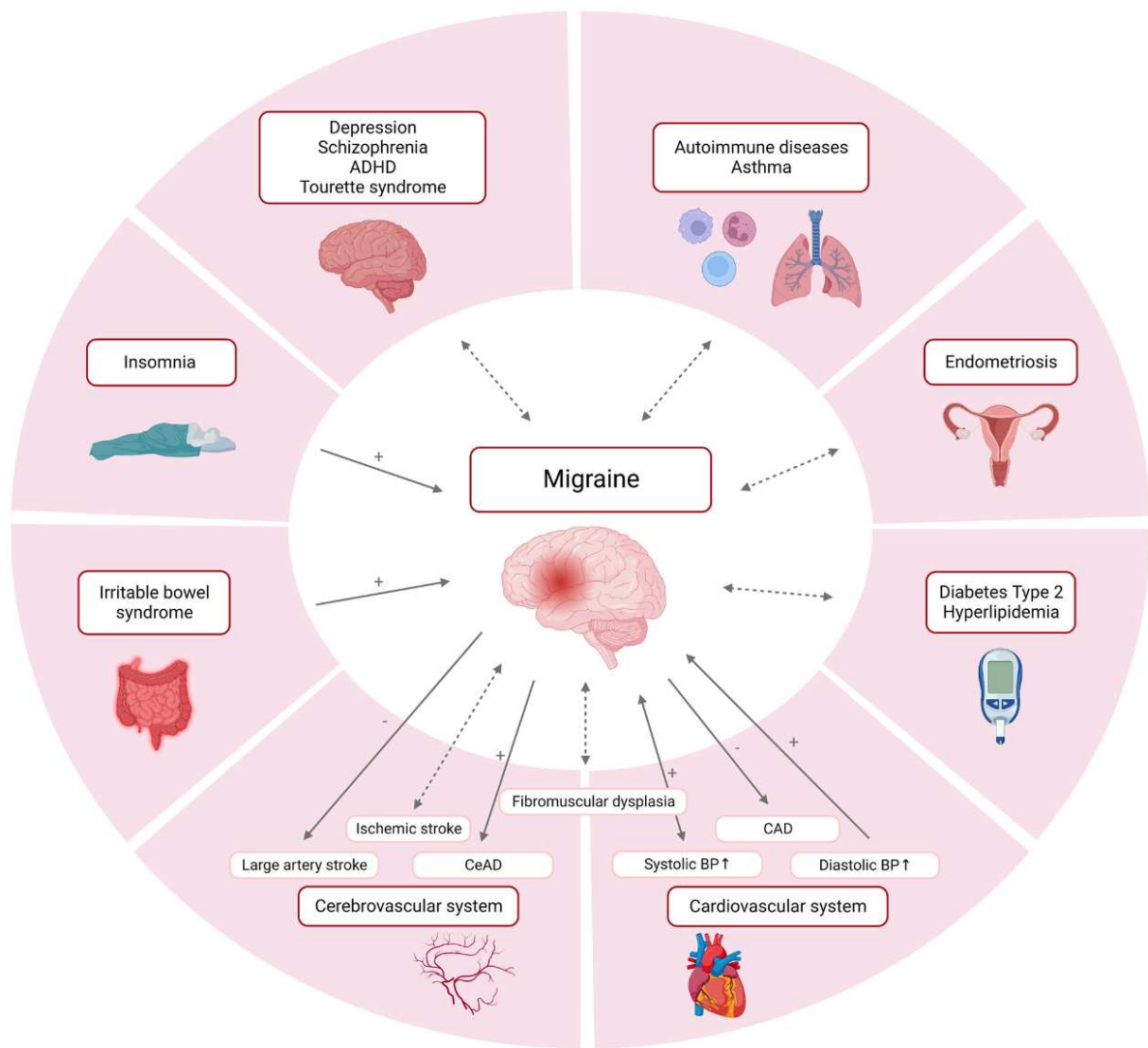


Figure 10 : Comorbidités de la migraine (10)

D. Prise en charge selon la Société Française d'Études des Migraines & Céphalées (2021)

1. Prise en charge médicamenteuse (35)

La thérapeutique médicamenteuse de la migraine repose sur deux axes : le traitement de la crise, et selon certains critères, une prise en charge prophylactique avec la mise en place d'un traitement de fond.

a. Traitement de la crise

1. [Recommandations de la Société française d'études de migraines & céphalées \(2021\)](#)

Le traitement a comme objectif de soulager la douleur en maximum 2 heures après la prise du traitement et maintenir cet état pendant 24 heures sans récurrence de la crise et avec une constance d'efficacité sur plusieurs crises, cela sans effet indésirable, avec une disparition des symptômes associés à la migraine.

En cas de crise légère à modérée, ou non identifiée comme étant sévère par le patient, celui-ci peut prendre un AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien). Les AINS validés sont le kétoprofène, le naproxène, l'ibuprofène et le diclofénac. La prise de paracétamol est possible mais l'efficacité est limitée aux crises légères.

Un patient pouvant identifier la sévérité de la crise peut immédiatement prendre un triptan, s'il sait que l'AINS sera inefficace (ou mal toléré). Après deux heures, on peut évaluer l'efficacité ou non du traitement. Si c'est un échec, dans le cadre de la prise d'un AINS, le patient prend un triptan et si le patient a déjà pris un triptan, il prend un AINS. Un autre triptan peut être pris dans les 24h s'il y a récurrence de la crise.

Certains patients font des rechutes (réurrences) de leur crise définie par la réapparition de la céphalée migraineuse entre 2 heures et 48 heures après son

soulagement initial. Pour eux, la prise concomitante d'emblée d'un AINS et d'un triptan est possible et efficace.

Il existe 7 triptans différents, si un patient n'est pas répondeur ou s'il est intolérant à une molécule, il peut en essayer une autre. Mais 30 à 40 % des migraineux ne sont pas soulagés efficacement par les triptans, dans ce cas, il n'est pas rare de voir que la posologie usuelle est augmentée.

Les patients non répondeurs aux triptans peuvent prendre de l'ergotamine ou de la dihydroergotamine. Mais il est à noter que ce ne sont pas les classes thérapeutiques de première intention aux vues de leur risque cardiovasculaire élevée (moindre pour la dihydroergotamine) et de leurs effets indésirables plus importants que les AINS et les triptans.

En mai 2022, les gépants, une classe de médicament qui n'était pas encore commercialisée en France a obtenu une AMM, ils antagonisent le CGRP. Ce sont le rimégépant (Vyduro®) et l'atogépant (Aquipta ®) qui sont commercialisés en France depuis 2024 et ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale. Le rimégépant peut être utilisé en traitement de crise comme en traitement de fond. (36). Il peut être prescrit lors d'une mauvaise réponse ou contre-indications aux autres traitements de crises (37).

Commercialisé depuis décembre 2024, le Nomanesit ®, l'association de sumatriptan 85 mg et de Naproxène 500mg est indiquée dans la crise aiguë de migraine non soulagée par une monothérapie. La spécialité n'est pas prise en charge par la sécurité sociale mais ça le sera à court terme (38).

Dans le cas particulier des auras, le patient doit prendre un AINS dès le début de l'aura et si la céphalée survient alors il prendra un triptan.

2. Contre-indications physiologiques et physiopathologiques

Le pharmacien doit maîtriser les effets indésirables, les précautions d'emplois, les contre-indications et les interactions médicamenteuses relatives aux traitements dispensés. Il doit donc savoir poser les bonnes questions afin de les repérer au comptoir. Pour toutes les molécules, la contre-indication commune est l'hyper sensibilité.

Dans les contre-indications à l'ibuprofène (39), on retrouve l'insuffisance rénale sévère, hépatiques et cardiaques, la grossesse dès 24 semaines d'aménorrhées (40), les antécédents d'allergie à la substance, un antécédent d'hémorragie (gastro-intestinale, cérébro-vasculaire, ulcère gastro-duodéal ...) et un lupus érythémateux disséminé. Face à ces patientes, il convient donc de conseiller soit le paracétamol si leur état physiopathologique le permet ou s'il y a une ordonnance, de prendre directement un triptan. Concernant la prise d'AINS pendant la grossesse, le CRAT (Centre de Référence des Agents tératogènes) autorise la prise d'anti-inflammatoire jusqu'à la fin du 5^{ème} mois mais jamais au-delà.

Les contre-indications au paracétamol sont l'hypersensibilité aux substances et l'insuffisance hépatocellulaire (41)

Les contre-indications à l'utilisation de triptans sont essentiellement liées à des antécédents cardiaques tels que des infarctus du myocarde ou des pathologies cardiaques ischémiques, des vasospasmes coronariens, des pathologies ischémiques cardiaques, des AVC ou AIT (accident ischémique transitoires). C'est également contre indiqué en cas d'hypertension artérielle légère non contrôlée, ou d'hypertension moyenne ou sévère, et en cas d'insuffisance hépatique sévère (42).

Les contre-indications à l'utilisation des dérivés et produits ergotés sont les hypersensibilités aux ergots de seigle, la grossesse et l'allaitement, une insuffisance hépatique ou rénale sévère, une artérite temporale et le traitement de la migraine familiale hémiplégique ou basilaire. D'autres pathologies contre indiquent à l'utilisation

de ces produits telles que l'angor, une hypertension artérielle non contrôlée, un syndrome de Raynaud ou encore un trouble circulatoire périphérique. (32)

Le rimégéant n'a pas de contre-indication particulière mais il n'est pas recommandé pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et d'insuffisance rénale terminale et n'est pas indiqué pour les patients de moins de 18 ans. Concernant la grossesse, aucune étude ne montre un réel effet sur l'embryon ou le fœtus mais par manque de recul, l'utilisation durant cette période n'est pas recommandée. Concernant l'allaitement, un faible passage dans le lait (moins de 1%) a été observé et il n'y a aucune donnée sur l'impact sur la lactation, la balance bénéfice risque entre les bienfaits de l'allaitement et le risque potentiels sur l'enfant doivent être évalués (36).

3. Effets indésirables les plus fréquents

Un effet indésirable très fréquent correspond à une fréquence de 1 personne sur 10 présentant l'effet indésirable. Fréquent comprend ceux entre 1 sur 10 à 1 sur 100. L'estimation est faite sur le groupe d'étude clinique.

L'ibuprofène ne présente pas d'effets indésirables fréquents, cependant, il convient d'être très vigilant selon le terrain physiopathologique de la personne, qui peut être favorable à l'apparition d'effets secondaires. (43)

Les patients asthmatiques sont plus à risque de développer des pathologies respiratoires inflammatoires lors de la prise d'ibuprofène, voire même une crise d'asthme.

Concernant les effets gastro-intestinaux, on les retrouve peu fréquemment dans la population des douleurs abdominales ou des troubles digestifs (ce qui fait une fréquence comprise entre 1/1000 et 1/100 patient concerné). Il n'est pas nécessaire d'avoir un terrain favorable à l'ulcère ou d'hémorragie digestive pour présenter ce type d'effets indésirables de l'ibuprofène mais le risque augmente si c'est le cas pour le patient. Il convient d'être très prudent avec les patients présentant une MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin), maladie de Crohn ou la rectocolite

hémorragique. Le sujet âgé s'expose aussi à un risque plus élevé d'hémorragie gastro-intestinale.

Il peut également y avoir des effets cardiovasculaires, notamment un risque de thrombose artérielle. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients faisant de l'hypertension, spécialement en cas de rétention hydrosodée, une insuffisance cardiaque ou une artériopathie, surtout si les doses sont élevées (plus de 2400mg /j).

L'ibuprofène peut avoir comme effet de cacher les symptômes d'une pathologie infectieuse, c'est pourquoi en cas d'infection (surtout virale), il ne faut pas délivrer d'ibuprofène.

L'insuffisance rénale fonctionnelle doit être en tête de tous les pharmaciens avant de délivrer de l'ibuprofène (sous n'importe quelle forme galénique), en particulier chez le sujet âgé. L'effet est dose dépendant donc s'il y a une augmentation de posologie, il est recommandé de surveiller la fonction rénale des patients étant à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle. On retrouve en plus du sujet âgé, les patients prenant un IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion), un sartan ou un diurétique, les patients présentant une hypovolémie, une insuffisance cardiaque, un syndrome néphrotique, une néphropathie lupique ou une cirrhose hépatique décompensée.

Les patients ayant un lupus sont une population à risque au sujet de l'insuffisance rénale fonctionnelle mais ont également un risque augmenté de faire une méningite aseptique.

Enfin, l'ibuprofène peut aggraver une rétention hydrosodée donc engendrer des œdèmes et peut jouer sur la kaliémie.

Le paracétamol ne présente pas non plus d'effet indésirable fréquent mais il peut y en avoir en fonction du terrain du patient. Le risque à craindre est la cytolyse hépatique, mais en dehors d'un surdosage, elle survient essentiellement sur un terrain à risque d'insuffisance hépatique, d'alcoolisme chronique ou en cas de malnutrition chronique. (41)

Les triptans sont susceptibles de présenter des effets indésirables de type vertiges et somnolences, des troubles de la sensibilité et provoquer des convulsions en particulier chez les patients en ayant déjà eu. Au niveau vasculaire, on observe

fréquemment une augmentation transitoire de la pression artérielle juste après la prise ou même un flush. On recense également des dyspnées, des nausées et vomissements, des sensations de lourdeurs de manière transitoire et des myalgies (44). Un effet secondaire type « chest pain » ou « throat pain » peut subvenir de manière spectaculaire mais est en réalité bénin.

Les dérivés et produits ergotés ont comme effets indésirables les plus fréquents de provoquer des nausées et vomissement, des diarrhées, des sensations vertigineuses et des flushs (31).

Les ergots de seigle ont fait l'objet d'une réévaluation de la balance bénéfice risque, et depuis 2012, la CHMP a publié un article indiquant que cette balance n'était pas favorable dans la prophylaxie des crises migraineuses dans le cadre d'un traitement de fond. (45)

Le rimégépart présente comme effet indésirable fréquent des nausées que ce soit en schéma de traitement de crise ou en prophylaxie (36).

4. Interactions et contre-indications médicamenteuses

Les interactions à prendre en compte avec l'ibuprofène sont multiples. Concernant l'hyperkaliémie, les associations concomitantes avec d'autres molécules potentiellement hyperkaliémiantes sont à risque. Cela concerne les sels de potassium, des diurétiques hyperkaliémiantes, les IEC, les antagonistes de l'angiotensine II, les AINS, les héparines de bas poids moléculaires et fractionnés, et certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus (43). L'hyperkaliémie a pour conséquence des troubles cardiaques tels que des arythmies.

En plus des classes thérapeutiques et médicaments cités ci-dessus, il existe d'autres associations déconseillées qui augmentent le risque d'effets indésirables. La prise concomitante avec l'acide acétylsalicylique augmente le risque de développer un ulcère ou une hémorragie digestive, et pourrait réduire à long terme l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique. On a également le risque d'hémorragie ou d'ulcère gastro-intestinal avec la prise de corticoïdes.

Le risque hémorragique est majoré en association avec les anticoagulants oraux et les héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire.

Concernant le risque d'insuffisance rénale aiguë, il est augmenté notamment avec la prise de diurétiques, d'anti-hypertenseurs type IEC ou antagonistes de l'angiotensine II. On observe une majoration de ce risque à cause de la baisse de filtration glomérulaire induite par les prostaglandines des AINS. (43)

Les bêtas bloquants en association avec les AINS sont à surveiller en cas de trouble de circulation périphérique, et il peut y avoir une réduction de l'effet anti-hypertenseur recherché avec cette classe de molécule. C'est pourquoi il est important de questionner le patient quant à l'indication du bêta bloquant chez un patient migraineux.

Il existe d'autres interactions à prendre en compte, moins rencontrées en pharmacie d'officine que celles décrites ci-dessus, il convient donc d'être systématiquement vigilant lors que la délivrance d'ibuprofène, que ce soit sur ordonnance ou non.

Les associations pharmacologiques auxquelles il faut faire le plus attention avec le paracétamol concernent essentiellement les médicaments potentiellement hépatotoxiques. On peut citer la carbamazépine, le phénobarbital ou encore la rifampicine.

On observe également des modifications de la pharmacocinétique, et notamment l'absorption ou la métabolisation du paracétamol lorsqu'il est pris en même temps que la cholestyramine, la dompéridone ou le métoclopramide.

Les triptans sont contre indiqués avec certaines classes médicamenteuses que sont les dérivés ergotés et les inhibiteurs de monoamine oxydase. Le risque de syndrome sérotoninergique a aussi été notifié, notamment avec le sumatriptan en association avec un ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine). (46)

Les dérivés ergotés présentent des interactions importantes avec les inhibiteurs du cytochromes 3A4 et les vasoconstricteurs.

Il est contre-indiqué de les prendre en même temps que les inhibiteurs puissants du CYP3A comme les macrolides ou les inhibiteurs de protéases indiqués

dans la prise en charge du VIH ou les antifongiques azolés. Cela surexpose à l'effet de l'ergotamine et donc à sa toxicité comme l'ischémie ou les vasospasmes.

Les inhibiteurs faibles à modérés du CYP3A4 ne sont pas contre indiqués mais il faut avoir une vigilance particulière et se questionner sur la nécessité de l'association. Cela concerne par exemple le jus de pamplemousse, la cimétidine, le métronidazole, le fluconazole ou encore la fluoxétine.

Les vasoconstricteurs contre-indiqués avec la prise de dérivés de l'ergot de seigles sont les triptans. En effet, ils aggravent le risque d'ischémie donc de nécrose des extrémités. A noter que la prise de tabac avec les dérivés ou ergot de seigle peut également augmenter l'effet vasoconstricteur.

Le rimégépant est un substrat du CYP3A4 donc les administrations concomitantes avec un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, ainsi qu'avec un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP doivent être évitées, ou espacées d'au moins 48 heures (36).

5. Ce que dois savoir le pharmacien

Beaucoup de migraineux ne sont pas correctement pris en charge et la migraine sous-évaluée en population. Le pharmacien a un rôle important dans le conseil de la gestion des crises ainsi que d'orienter les patients vers un médecin afin qu'il puisse correctement évaluer l'impact de la maladie et adapter le traitement

L'important à retenir dans la prise en charge de la crise au comptoir est de prodiguer des conseils adaptés au sujet de la gestion de la crise, de sa prévention et du repère des facteurs de risque.

Si un patient vient demander conseil au comptoir sans ordonnance, après avoir vérifié les contre indications des traitements antalgiques et de l'intensité de la migraine, il est préférable d'orienter le patient vers un anti inflammatoire ou le paracétamol avec un rappel des posologies. Le paracétamol se prend en cas de crise légère à modérée avec un intervalle de 4 à 6 heures à respecter entre deux prises (maximum 4 grammes par jour pour les adultes de plus de 50kg). L'ibuprofène 400 mg

doit se prendre à 6 heures d'intervalle (maximum 1200 mg par jour) en mangeant afin de limiter le risque d'ulcère et d'irritation gastro-intestinal.

Les prescriptions pour les crises de migraines peuvent parfois être atypiques, il faut savoir repérer des situations à risques et à l'inverse ne pas s'alarmer sur le risque systématique de surconsommation. On considère qu'il y a une surconsommation de paracétamol et d'AINS dès 15 prises par mois depuis au moins 3 mois. Si l'antalgique contient de la caféine, c'est statué à plus de 10 jours de prise par mois depuis au moins 3 mois. En effet, la surconsommation d'antalgique est un des facteurs de chronicité mais il faut veiller à repérer des situations à risque sans stigmatiser le patient, et en proposant au patient un suivi par un neurologue qui peut être plus adapté que par le médecin traitant. Concernant les triptans, si un patient ne présente pas de risque cardiovasculaire, la prise n'en aggrave pas le risque du patient. On fixe comme repère de surconsommation d'au moins 8 triptans par mois depuis 3 mois. Il n'est donc pas rare de voir des prescriptions de neurologues qui en augmentent la posologie. Si le patient consomme régulièrement 8 triptans par mois, il est recommandé d'instaurer un traitement de fond. A noter que les femmes qui prennent des triptans ont un plus grand risque de récurrence et d'effets indésirables.

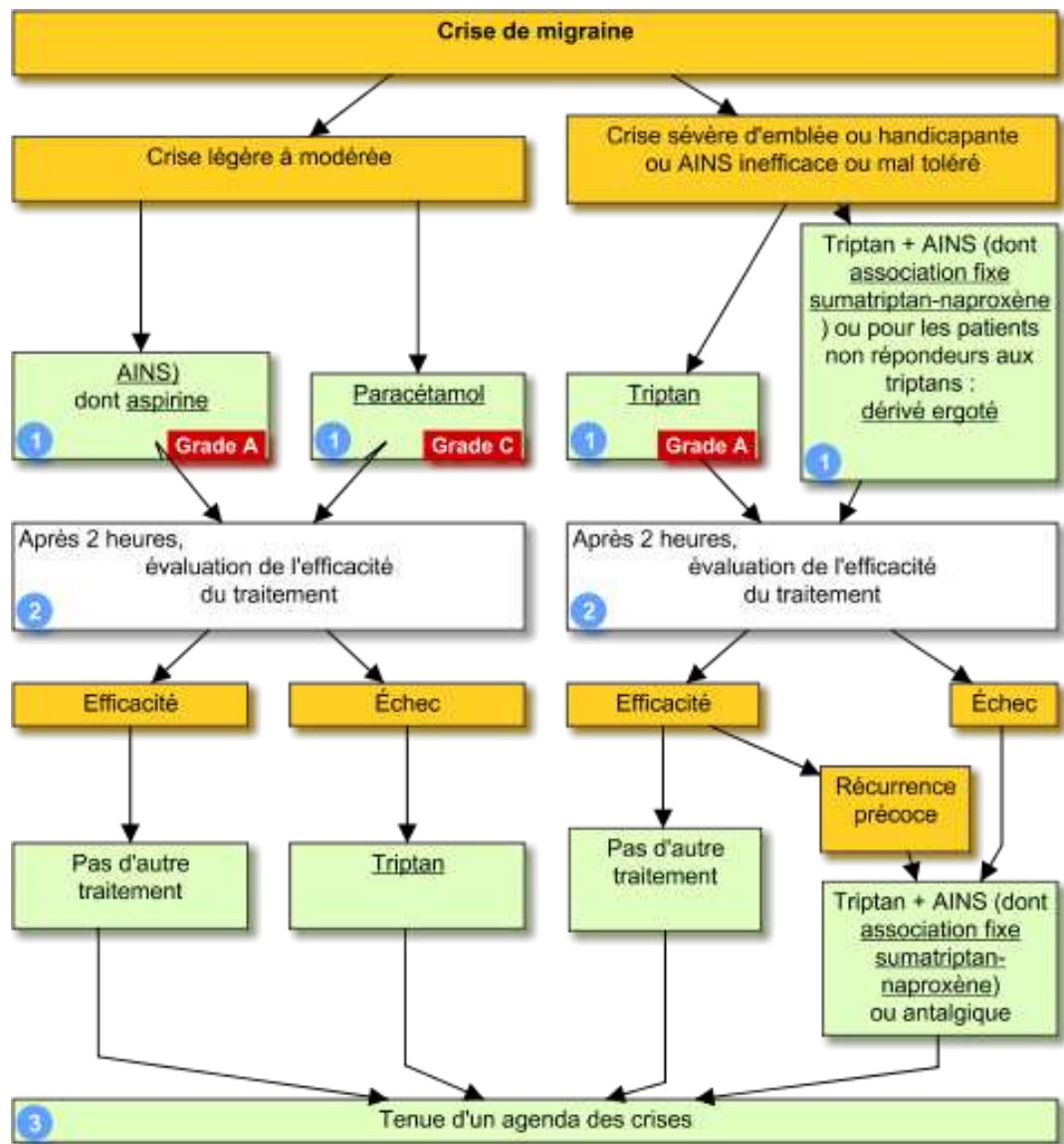


Figure 11: Arbre décisionnel de prise en charge de la crise de migraine (VIDAL), janvier 2025 (47)

Légende :

- Grade A : preuve scientifique établie
- Grade C : faible niveau de preuve

	Mécanisme d'action	Condition de prescription
AINS	Inhibition de COX1 et de COX 2 donc inhibition de la synthèse de prostaglandines inflammatoires	Tout prescripteur Ibuprofène conseil non listé
Triptan	Agoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques 5HT _{1B/1D} et inhibition du CGRP	Tout prescripteur
Gépant (rimégépant)	Liaison au récepteur CGRP et inhibition de la fonction du récepteur	Tout prescripteur
Paracétamol	Paracétamol : mal connu, serait inhibiteur de la synthèse de prostaglandines du SNC	Tout prescripteur Non listé

Tableau 1 : traitements de crise, mécanismes d'action et conditions de prescription

b. Traitement de fond

1. [Recommandations selon la société française d'études des migraines & céphalées \(2021\)](#)

Le traitement de fond est instauré dans le but de prévenir des migraines chroniques ou épisodiques avec comme objectif la réduction de 50% du nombre de jours avec céphalées migraineuses par mois dans la migraine épisodique et d'au moins 30% du nombre de jours avec céphalées migraineuses par mois dans la migraine chronique, le but étant d'améliorer la qualité de vie et de diminuer la consommation d'antalgique. Actuellement, seul les traitements anti CGRP permettent de diminuer l'intensité et la durée des crises. Un traitement de fond pourra être proposé si les crises deviennent un handicap social ou familial mais également dès 2 prises d'antalgiques par semaine afin d'éviter la surconsommation.

Les grandes lignes de la prophylaxie dans le traitement classique de 1^{ère} ligne de la prévention des crises reposent sur l'instauration de propranolol ou de métoprolol, qui sont deux bêta bloquants. S'il y a une contre-indication à l'utilisation d'un bêta bloquant, l'amitriptyline qui est un anti dépresseur tricyclique peut être instauré. Le topiramate n'est plus dans les premières lignes dans les recommandations émises par

la SFEMC (société française d'études des migraines & céphalées) chez la femme en période d'activité génitale à cause du risque de troubles du neurodéveloppement des enfants exposés *in utero* (37).

Le candesartan 16 mg est rentré plus récemment dans les recommandations mais ne possède pas d'AMM (autorisation de mise sur le marché) à ce jour dans cette indication.

Depuis 2018, une nouvelle classe spécifique a été également introduite sur le marché, il s'agit des anticorps anti CGRP, ciblant le neuromédiateur de la douleur, mais n'est actuellement pas pris en charge par la sécurité sociale. Ils possèdent pourtant un taux de réponse par les patients très satisfaisant, 70 à 80% des patients voient la fréquence des crises migraineuses diminuer d'au moins 50% et dans la majorité des cas dès le premier mois de traitement (49). L'association La voix des migraineux et la SFEMC ont fait plusieurs demandes d'évaluation auprès de la HAS afin de permettre son remboursement par la sécurité sociale.

Les 4 anticorps anti CGRP commercialisés sont l'éptinezumab (Vypti®), erenumab (aimovig®), fremanezumab (Ajovy®) et le galcanezumab (Emgality®). Le seul qui bénéficie d'une prise en charge est l'éptinezumab lors d'un usage hospitalier à la condition de compter 8 jours de céphalées par mois et suite à un échec de 2 traitements de fond (37).



Figure 12 : campagne de sensibilisation sur le non remboursement des anticorps anti CGRP

Depuis 2023 les gépants ont une place dans la prise en charge préventive de la migraine. L'atogépant 10mg ou 60mg doit être pris une fois par jour ou le rimégépant 75 mg une fois tous les jours dans cette indication. Le rimégépant est indiqué en prévention de la migraine épisodique avec au moins 4 crises de migraine par mois, il peut aussi être pris en traitement de crise. L'atogépant a démontré son efficacité dans le traitement préventif de la migraine chronique et épisodique. Il est également indiqué dans le cas d'un patient qui souffre d'au moins 4 jours de migraines par mois. La HAS s'est prononcée favorable à un remboursement dans le cas d'un patient souffrant d'au moins 8 crises par mois et suite à 2 échecs de traitements prophylactiques. Actuellement, les traitements ne bénéficient pas de prise en charge par la sécurité sociale, dans le cas du rimégépant c'est le laboratoire qui n'a pas souhaité en faire la demande auprès de la commission de transparence (37).

D'autres médicaments, non spécifiques à la prophylaxie migraineuse, peuvent être initiés s'il y a un échec dans les premières lignes ou des contres indications. On peut citer l'aténolol qui est un autre bêta bloquant mais moins efficace et moins étudié, le telmisartan et le lisinopril qui sont deux anti hypertenseurs. Concernant les antiépileptiques, un traitement de fond est possible par l'acide valproïque et le topiramate mais avec des restrictions chez les femmes en activité génitale (attestation annuelle d'information partagée, anciennement accord de soins, signée avec la patiente et son neurologue). Dans cette même classe, il est possible d'instaurer de la lamotrigine dans la prévention des crises avec aura. La venlafaxine qui est un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline a un possible effet dans la prophylaxie. Et enfin on retrouve deux molécules qui sont le pizotifene et l'oxétorone (Nocertone).

Les injections de botox dans les muscles de la face sont peu pratiquées en France et font l'objet d'une prise en charge par la sécurité sociale. Le botox est un médicament de réserve hospitalière, il n'est donc pas disponible dans le circuit officinal. Les injections se font en hôpital de jour, une fois tous les 3 mois et possède une AMM depuis juillet 2021 dans cette indication après deux échecs de traitements de fond. A noter que par manque de recul, c'est contre indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement (50) (51).

2. Contre-indications physiologiques et physiopathologiques

Les bêta bloquants utilisés pour le traitement de fond de la migraine présentent un certain nombre de contre-indications en fonction de l'état physio-pathologique du patient. On peut citer un certain nombre de pathologies de la sphère cardio pulmonaire telles que le bloc auriculo ventriculaire, une insuffisance cardiaque non contrôlée, un choc cardiogénique, une bradycardie ou une hypotension. Une maladie des sinus ou une bronchopneumopathie obstructive et l'asthme contre indiquent à l'emploi de ces molécules de par leur mécanisme d'action sur les récepteurs bêta des fibres bronchopulmonaires. (52) (53)

Le topiramate est contre indiqué chez la femme enceinte ou chez la femme en âge de procréer. En effet, il augmenterait les risques de troubles autistiques chez l'enfant et de déficience intellectuelle. Il est également tératogène : il augmente le risque de malformation au niveau des lèvres et du palais, des organes génitaux, de la tête et du cerveau. Il est donc contre indiqué pendant la grossesse (54). D'autres états physiopathologiques ne sont pas des contre-indications mais nécessitent une certaine vigilance, notamment le cas d'une patiente en dépression, ou présentant des idées suicidaires car le topiramate peut avoir une action sur l'incidence de ces effets indésirables. Il peut donc être proposé à la patiente un traitement pour pallier ces effets. (55) Des vigilances particulières sont à accorder aux patientes qui ont une myopie associée à un glaucome à angle fermé car la prise de topiramate peut altérer le champ visuel. De même, la prise de topiramate est un facteur de risque à l'acidose métabolique pour les patientes atteintes de maladie rénale, de diarrhée ou encore de troubles respiratoires sévères.

Les patients qui présentent une contre-indication à la prise d'amitriptyline sont ceux qui ont des antécédents cardiaques tels que l'infarctus du myocarde, un bloc auriculo ventriculaire, un trouble du rythme ou une insuffisance coronarienne. Il est donc important de vérifier auprès de la patiente, en particulier si elle est plus âgée, si elle ne présente pas ce type de pathologies. Une insuffisance hépatique contre indique également à l'emploi de l'amitriptyline. (56)

Le pizotifène est contre indiqué si la patiente présente un glaucome à angle fermé et aux moins de 12 ans (57).

L'oxétorone ne présente pas de contre-indication à part l'hypersensibilité à la molécule ou à ses excipients. Il faut être vigilant avec le lactose et les patients qui y sont intolérants. (58)

Les anticorps anti CGRP, un des derniers traitement mis sur le marché et spécifiques dans le traitement de fond des migraines chroniques bénéficie encore d'une surveillance sur le marché. Il est contre indiqué chez les femmes enceintes ou celles ayant un désir de l'être et les patients avec des antécédents cardiovasculaire (59)

Le rimégépant et l'atogépant n'ont pas de contre-indication particulière mais ils ne sont pas recommandés pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et d'insuffisance rénale terminale. Ils ne sont pas indiqués pour les patients de moins de 18 ans. (36) (60)

Les gépants ne sont pas indiqués pour les patients de moins de 18 ans. Ils n'ont pas de contre-indications particulières mais ils ne sont pas recommandés pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Au sujet du rimégépant, une précaution particulière s'ajoute en cas d'insuffisance rénale terminale. Concernant la grossesse, aucune étude ne montre un réel effet sur l'embryon ou le fœtus mais par manque de recul, l'utilisation durant cette période n'est pas recommandée. Concernant l'allaitement, un faible passage dans le lait (moins de 1%) a été observé et il n'y a aucune donnée sur l'impact sur la lactation, la balance bénéfice risque entre les bienfaits de l'allaitement et le risque potentiels sur l'enfant doivent être évalués (36).

Concernant l'atogépant, un effet potentiellement toxique sur la reproduction a été relevé lors des études sur l'animal, il n'est donc pas recommandé pendant la grossesse. La prise pendant l'allaitement n'est pas non plus recommandée et la balance bénéfice risque doit être étudiée car l'excrétion dans le lait n'est pas connue (61).

Le candesartan est contre indiqué pendant la grossesse et lors d'une insuffisance hépatique sévère ou une cholestase.

3. Effets indésirables les plus fréquents

Les bêta bloquants présentent un certain nombre d'effets indésirables qui peuvent initier un changement de traitement. On retrouve fréquemment de l'asthénie, une bradycardie, des vertiges et le refroidissement des extrémités. Le propranolol présente comme particularité de provoquer jusqu'à chez 10% des patients des insomnies et cauchemars, ce qui est souvent mal toléré.

Le topiramate qui est un antiépileptique présente des effets indésirables importants et très fréquents que sont la dépression, la somnolence, les vertiges, les nausées et diarrhées, la fatigue, des rhinopharyngites, et aussi une possible perte de poids. Il est aussi fréquent de rencontrer comme effets indésirables l'anémie, une anorexie, insomnie, agressivité, anxiété, colère, troubles de l'attention, troubles de la mémoire, léthargie, acouphène, épistaxis ou encore la dyspnée (55).

L'amitriptyline a comme effets indésirables très fréquents de pouvoir rendre agressif, de provoquer des somnolences, des tremblements et troubles du langage, des troubles de l'accommodation visuelle, une hypotension orthostatique, une sécheresse buccale, de la constipation et des nausées, une hyperhidrose et une prise de poids. De manière fréquente, on retrouve également beaucoup d'effets indésirables importants comme la confusion, les troubles de la libido, le bloc auriculo ventriculaire, des troubles de la miction ou encore des anomalies de l'électrocardiogramme comme un allongement de l'espace QT.

Le pizotifène est aussi un anti dépresseur tricyclique comme l'amitriptyline, les effets indésirables sont semblables. On retrouve fréquemment la prise de poids, la sédation, les nausées ou encore les asthénies. (57)

Les effets indésirables de l'oxétorone qui peuvent être les plus contraignants sont l'appétit excessif, un syndrome dépressif et des somnolences possibles au début du traitement. (58)

Les anticorps anti CGRP étant administrés par voie injectable, les effets indésirables sont des douleurs au site d'injection avec un érythème, avec ou sans prurit. (59)

Le rimégépant présente comme effet indésirable fréquent des nausées que ce soit en schéma de traitement de crise ou en prophylaxie (36). L'Atogépant en plus des nausées peut fréquemment exposer à une diminution de l'appétit et une perte de poids ainsi qu'à de la constipation (62).

Les effets indésirables du candesartan les plus courants sont les infections respiratoires, la toux, les vertiges et les étourdissements. (63)

La maîtrise des effets indésirables est indispensable pour le pharmacien car la maîtrise de ces derniers permettra une bonne observance. Cela peut être un motif pour les patients d'arrêter un traitement ou de ne pas le prendre correctement, et ainsi empêcher le traitement de fond d'agir correctement sur la prévention des crises migraineuses. Pour éviter ceci et assurer une bonne prise en charge, le pharmacien lors de la délivrance doit informer des effets secondaires, comment pallier certains effets, et si ce n'est pas possible ou trop handicapant pour le patient, communiquer sur les autres traitements de fond qui existent.

4. Interactions et contres indications médicamenteuses

Les bêta bloquants en association avec les inhibiteurs calciques augmentent le risque de bradycardie et de trouble de la conduction cardiaque. Les molécules anti hypertenseurs, en particulier les centraux, ou autres molécules hypotensives comme les nitrates, doivent également bénéficier d'une attention particulière en association avec les bêtabloquants. Les bêta bloquants masquent les symptômes de l'hypoglycémie, un patient diabétique doit en être averti, et donc le pharmacien doit

être vigilant en cas d'association avec une insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. (52)(53)

Concernant spécifiquement le propranolol, quand il est associé à l'amiodarone, il provoque des troubles de la contractilité cardiaque. Le rizatriptan peut voir sa concentration plasmatique augmentée en cas de prise concomitante avec le propranolol. Les associations avec les médicaments pouvant donner des torsades de pointe doivent aussi être évitées car cela majore ce risque. Parmi ces médicaments, on peut citer par exemple les antiarythmiques, la spiramycine, le citalopram, l'écitalopram, l'hydroxyzine, la méthadone et certains neuroleptiques comme la cyamémazine ou l'halopéridol.

Le métoprolol étant un substrat métabolique du cytochrome P450, les médicaments inducteurs et inhibiteurs de ce cytochrome peuvent faire varier la concentration du métoprolol (64).

L'association (peu commune) du topiramate avec la phénytoïne et la carbamazépine diminuent la concentration du topiramate, il faudra donc veiller à une adaptation des doses dans ce cas-là. D'autres associations, non contre indiquées non plus, sont à surveiller, notamment avec les contraceptifs oraux. Il y a une possible diminution de l'efficacité de la pilule contraceptive oestro progestative, et les patientes doivent être vigilantes si elles ont une modification des saignements lors des cycles menstruels. A noter que même si le cycle n'est pas modifié, cela ne traduit pas un impact nul du topiramate sur l'effet de la pilule oestro progestative. Avec la metformine ou la glibenclamide, l'équilibre du diabète pourrait être modifié donc une surveillance particulière doit être instaurée à l'introduction de l'un des deux traitements. (55)

L'amitriptyline est contre indiquée avec la prise d'un IMAO (inhibiteur non sélectifs et sélectifs de type A et N) car il y a un risque de syndrome sérotoninergique. C'est la seule contre-indication médicamenteuse connue avec l'amitriptyline. Mais il existe de nombreuses associations déconseillées. Les médicaments activant le système sympathomimétique peuvent voir leurs effets potentialisés au niveau cardiovasculaire, de même pour les agents anticholinergiques. Cela peut aggraver les effets de rétention urinaire notamment. La prise concomitante avec des molécules qui allongent l'espace QT est également déconseillée. (56)

L'association du pizotifène avec des médicaments atropiniques est déconseillée en raison de l'accumulation de ces effets, notamment au niveau de la rétention urinaire. Attention aux médicaments entraînant des troubles de la vigilance, car il y a un risque de majoration de ce risque. Ce n'est pas une contre-indication mais la patiente doit être avertie, surtout si elle conduit des véhicules (57).

L'oxétorone, en raison de son effet dépresseur sur le système nerveux central, peut majorer la sédation d'autres molécules ayant cet effet, ou entraîner une baisse de vigilance. (58)

Aucune étude n'a été menée pour analyser les interactions médicamenteuses avec les anticorps anti CGRP et aucune n'a été recensée jusqu'à ce jour. Le pharmacien doit donc informer les patients que cela ne veut pas dire qu'il n'y en a pas, et de signaler tout effet ou toute interaction qu'ils auraient pu observer. (59)

Le rimégépan est un substrat du CYP3A4 donc les administrations concomitantes avec un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, ainsi qu'avec un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP doivent être évitées, ou espacées d'au moins 48 heures (36). L'atogépan à 10mg sera recommandé en cas de prise avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et OATP (61)

Le candesartan, dans la prise en charge de la migraine, n'a pas réellement d'interaction à prendre en compte. Par exemple, la prise de ce dernier avec un AINS peut entraîner la baisse de l'effet anti hypertenseur mais ce n'est pas ce qui est recherché avec ce traitement de fond. Cette association peut également augmenter le risque d'insuffisance rénale aigue donc il faut être vigilant pour les patientes pouvant avoir une insuffisance rénale sous-jacente. Un risque d'hyperkaliémie a aussi été mis en évidence lors de la prise de candesartan avec un diurétique hyperkaliémiant, une supplémentation en potassium ou autre molécule pouvant augmenter la kaliémie. A rappeler que ce sont des cas exceptionnels. (63)

Les interactions médicamenteuses sont potentiellement source d'effets indésirables, de sur ou de sous dosage de l'un des deux traitements. En effet, on peut observer des effets d'inhibition, d'induction ou de potentialisation selon les associations. Il est donc important d'en avoir connaissance, en plus de se faire aider par les logiciels de dispensation, pour optimiser la prise en charge du patient.

	Mécanismes d'action	Conditions de prescription
Bétabloquants	Antagoniste récepteur adrénergiques béta 1 et béta 2	Liste 1 Tout prescripteur
Amitriptyline	Inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine Blocage des canaux sodiques, potassiques et NMDA (centraux et médullaire)	Liste 1 Tout prescripteur
Topiramate	Inhibition des canaux sodium voltage dépendants Inhibition des récepteurs au glutamate Augmentation de la sensibilité du récepteur GABA _a au GABA	Liste 1 Femme en âge de procréer et enfants : attestation d'information partagée annuelle et prescription initiale annuelle réservée aux neurologues, pédiatries ou compétents en douleur Renouvellement dans l'année par tout prescripteur (avec présentation de l'attestation) Autre : tout prescripteur
Pizotifène	Inhibition du récepteur sérotoninergique et antihistaminique. Faiblement anticholinergique	Liste 2 Tout prescripteur
Oxétorone	Antagoniste de la sérotonine et dopamine et antihistaminique H1	Liste 2 Tout prescripteur
Anticorps anti CGRP	Liaison compétitive et spécifique au récepteur CGRP donc inhibition de son activité	Liste 1 Réservée aux spécialistes et services neurologie
Gépants	Liaison au récepteur CGRP et inhibition de la fonction du récepteur	Liste 1 Tout prescripteur
Candesartan	Inhibition angiotensine II	Liste 1 Tout prescripteur

Tableau 2 : traitements de fond, mécanismes d'action et conditions de prescription

2. Prise en charge non médicamenteuse

La prise en charge de la migraine, surtout préventive, est globale et peut être accompagnée de thérapies non médicamenteuses. Les preuves quant à leur efficacité ne sont pas très concluantes mais il en ressort que la plupart de ces thérapies peuvent améliorer la qualité de vie et réduire le stress et donc pourrait contribuer à diminuer la fréquence des migraines. On peut citer parmi ces thérapies complémentaires les thérapies comportementales et cognitives, biofeedback, relaxation. Au même titre, l'activité physique d'endurance et le yoga peuvent être conseillés afin de réduire le stress et d'améliorer la qualité de vie.

La prise en charge repose également sur la gestion des facteurs déclenchants, c'est pourquoi un calendrier des migraines doit être proposé par le pharmacien au comptoir. Voici un calendrier mis à disposition par la « Voix des Migraineux ». Il en existe de toutes sortes que ce soit sur papier ou via des applications en fonction du patient.



CONSEILS POUR REMPLIR VOTRE CALENDRIER DE MIGRAINES

Pour bien comprendre vos migraines et adapter au mieux votre traitement, votre neurologue a impérativement besoin de données sur au moins, 6 mois. Ce calendrier de migraines va vous aider à lui communiquer un maximum d'informations.

Comment ça marche ?

Une crise de migraine peut se dérouler en 4 phases. Le patient doit sélectionner les phases qu'il identifie pour chaque crise.

COCHER LES CASES CONCERNÉES PAR LA CRISE DU JOUR UNIQUEMENT.

- ☐ **Prodrome** : phase prémonitoire avec des signes comme la fatigue, la fringale ou des difficultés de concentration.
- ☐ **Aura** : troubles visuels (les plus fréquents), troubles sensitifs, troubles du langage ou, très rarement, des troubles moteurs. (Les auras sont un symptôme dans 20 % des migraines.)
- ☐ **Céphalée** : la douleur.
- ☐ **Postdrome** : phase de récupération avec fatigue intense.
- ☐ **Durée** : indiquez la durée pour le jour concerné, même si la crise s'étale sur plusieurs jours. Vous remplirez chaque jour. Pour le neurologue, c'est le nombre de jours qui compte et non le nombre de crises.

IMPACT Complétez avec les lettres suivantes :

- L** : **impact léger**. Vous pouvez poursuivre vos activités sans trop de difficultés.
- M** : **impact modéré**. Vous êtes incapable de réaliser certaines activités habituelles.
- I** : **impact intense**. Vous êtes incapable de réaliser la plupart des activités.

TRAITEMENT Indiquez dans le tableau, pour chaque traitement pris, la première lettre et le nombre de cachets pris. Écrivez en toutes lettres, au-dessus du tableau, les noms de vos traitements de crise.

Vous imprimerez une page par mois.

(La mise en page de ce calendrier a été optimisée pour limiter la consommation d'encre.)

Figure 13 : Calendrier de migraines par la SFEMC

CALENDRIER DE MIGRAINES

NOM & PRÉNOM : _____

PATIENT SUIVI PAR : _____

TRAITEMENT(S) : N'indiquez que la première lettre dans le tableau. _____

L impact léger

M impact modéré

I impact intense

DATE	PRODROME	AURA	CEPHALEE	POSTDROME	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.

II. MIGRAINE ET VIE GENITALE DE LA FEMME

A. Enfance

1. Épidémiologie et symptômes

Les migraines touchent les enfants, avec des prévalences différentes en fonction des tranches d'âge, mais concerne autant les filles que les garçons. Il a été recensé que cela peut concerner 2 à 5% des enfants en âge préscolaire, 10% des enfants en âge d'être scolarisés puis 20 à 30% des adolescents. Parmi les adultes migraineux, 20% ont eu leur première crise avant l'âge de 5 ans. (65)

Comme à l'âge adulte, les migraines ont un impact sur la vie sociale et scolaire des enfants. Elle se manifeste de manière différente mais elle reste une pathologie invalidante. Pour résumer, selon la classification internationale des céphalées, la durée de la migraine est plus courte, souvent inférieure à deux heures, et est de type plutôt fronto-temporale bilatérale (66). Elle a aussi des manifestations digestives, sous forme de colique selon l'âge de l'enfant.

Les troubles digestifs lors de la migraine de l'enfant sont au 1^{er} plan devant les céphalées (migraine « abdominale ») d'où des diagnostics à tort de « coliques ». Il existe par ailleurs des entités spécifiques de l'enfant comme le syndrome des vomissements cycliques qui sont étroitement liées à la maladie migraineuse.

En phase préscolaire, cela se manifeste par une pâleur, des douleurs abdominales, l'enfant est irritable et semble malade, notamment à cause de la douleur. Ce sont des coliques infantiles qui annoncent un risque de développer des migraines à l'âge adulte.

Dans les âges scolaires (5 à 10 ans), on observe des maux de tête frontaux et bilatéraux associés à une photophobie, une phonophobie et souvent des douleurs abdominales, ainsi que des nausées et vomissements. Les enfants ressentent un grand besoin de dormir lors des crises de migraine, et cela les soulage beaucoup de le faire. Ensuite, à l'âge de l'adolescence, les céphalées peuvent devenir unilatérales mais la localisation de la douleur peut changer de côté durant la même crise.

Il existe également le syndrome de vomissement épisodique cyclique. Ce sont des phases de vomissement intense, puis des phases sans symptômes. Ce syndrome est souvent lié à la migraine, voué à disparaître entre l'adolescence et l'âge adulte. C'est aussi un syndrome potentiellement annonciateur de migraine à l'âge adulte. Les femmes sont plus touchées que les hommes. Il peut apparaître tous les uns à trois mois et peut durer d'un à dix jours. On retrouve ici une composante héréditaire car les enfants ayant des antécédents familiaux de migraines sont plus concernés. Les phases de symptômes sont caractérisées en plus des nausées et vomissements de douleurs abdominales, d'anorexie, de fatigue intense et de pâleur.

Pour résumer et simplifier, chez les enfants, il est possible de confondre la migraine avec d'autres troubles. En effet, on peut observer des troubles digestifs, des vertiges paroxystiques bénins, des vomissements cycliques, des coliques chez les nourrissons et une crise plus courte (durée de 10 à 20 minutes). (67) On retrouve également des auras chez 10 à 20% des enfants migraineux. L'intensité sera également plus faible mais pulsatile. On retrouve une amélioration par le sommeil et une phase post-migraine de fatigue intense, ou parfois de vitalité, qui peut s'étendre sur quelques heures à plusieurs jours.

Outre l'absentéisme scolaire et le manquement aux activités extra scolaires, un enfant migraineux sera plus à risque d'avoir des vertiges et le mal des transports. Et si l'enfant est en surpoids, il pourra en plus développer des troubles du sommeil respiratoire et de parasomnie.

2. Prise en charge

a. Prise en charge de la crise migraineuse

La prise en charge de la migraine chez les enfants passe par l'identification des facteurs, le traitement des crises aiguës et la prévention des crises par des règles hygiéno-diététiques et éventuellement un traitement médicamenteux.

La crise légère, occasionnelle, peut se traiter simplement par le repos, en évinçant les facteurs déclenchants ou si besoin, en prenant un analgésique. L'enfant peut prendre un AINS pendant une aura ou dès la céphalée précoce, l'ibuprofène étant l'AINS le plus fréquemment utilisé. Pour un enfant de plus de 5kg et de plus de 3 mois jusqu'à moins de 12 ans ou 30 kg, la posologie est de 20 à 30 mg/kg/j en 3 prises donc 10mg/kg par prise. Il convient de bien espacer les prises de 8 heures si la douleur persiste. Dès 12 ans (ou 30 kg) et jusqu'à 15 ans, la posologie est de 400mg 1 à 3 fois par jour en espaçant d'au moins 6 heures les prises. Il existe plusieurs formes galéniques à adapter en fonction de l'âge. On peut citer la forme sirop, la forme comprimée en 200 mg et 400 mg qui est contre indiquée au moins de 6 ans, la forme suppositoire, plus adaptée chez la population pédiatrique. Il existe également en injectable pour les perfusions (68).

Si la crise est plus intense, la prise de triptan est possible comme par exemple le sumatriptan. La commission de transparence a étendu en 2003 l'AMM (autorisation de mise sur le marché) de l'Imigrane spray intranasal (sumatriptan, 10mg/0,1 ml) aux adolescents de 12 à 17 ans. Une dose comprend 10mg de sumatriptan et une dose est recommandée en première intention. Il est possible de prescrire 20 mg lors des fortes crises. Le maximum par 24 heures est de 2 doses (69).

La prise en charge des vomissements doit d'abord être basée sur des règles hygiéno-diététiques que sont de faire manger à l'enfant des petites quantités plusieurs fois dans la journée au lieu de faire 3 repas, de manger froid et de limiter au maximum les odeurs. Si les vomissements sont trop importants, un médecin pourra juger en fonction de la balance bénéfice risque l'utilité d'instaurer un anti-vomitif, sachant que la HAS a émis un rapport en 2022 qui révisé la position de la domperidone, du métoclopramide et de la métopimazine. En raison de leurs effets indésirables cardiaques comme la mort subite et de troubles neurologiques, les indications pour la population pédiatriques sont les suivantes : la dompéridone ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans et de 35 kg, le métoclopramide peut être donné aux enfants de plus de 1 an en deuxième intention en post opératoire ou dans le cadre d'une chimiothérapie et la métopimazine a une efficacité mal connue chez les enfants (70).

Le traitement de crises est limité à 2 jours par semaines. Si la fréquence est plus élevée, le pharmacien doit orienter les parents vers un spécialiste pour la prise en charge des migraines.

b. Prévention, Règles hygiéno-diététiques et mesures non médicamenteuses

La prévention des crises de migraine commence par l'identification des facteurs déclenchants, ce qui peut être souvent difficile chez les enfants. Ils sont souvent sensibles au stress ou sujet à la dépression. Par exemple, il n'est pas rare qu'en période de vacances scolaires, l'enfant fasse moins de crises et que la fréquence augmente au moment de la rentrée. La fièvre, le surmenage physique ou mental avec un emploi du temps trop chargé, la lumière ou le bruit, un coup sur la tête ou le voyage, peuvent être des déclencheurs physiologiques de crises migraineuses. (65)

Il est donc recommandé par l'association La Voix Des Migraineux, de suivre quelques règles hygiéno-diététiques afin de limiter la fréquence des crises, et d'améliorer la qualité de vie des enfants. Concernant le sommeil, l'enfant devrait dormir 8 à 10h par nuit tout en se couchant et se levant à la même heure chaque jour. L'hydratation doit être de 8 à 12 verres de boisson non caféinée par jour et il est conseillé d'avoir 3 repas à heures fixes et intervalles réguliers par jour, pauvres en graisses et en sucres, et riches en légumes et protéines. Enfin, concernant l'exercice physique, 30 à 60 min d'activité physique dans la journée tels que la course à pied ou le vélo, sans être forcément tous les jours, peut être bénéfique pour l'enfant migraineux. (67)

Il existe des moyens non médicamenteux de prévenir la migraine, en agissant notamment sur les facteurs de risque. Il est possible de faire des thérapies comportementales et cognitives afin de limiter le stress et l'anxiété et de pouvoir diminuer la fréquence des migraines. Des dispositifs de neurostimulation peuvent être également utilisés en prévention, mais aussi lors de crises. Ils stimulent principalement le nerf trijumeau afin de soulager la douleur et sont indiqués chez les enfants car ce sont des dispositifs médicaux non invasifs et sans effets indésirables.

c. Traitement de fond

Si les migraines sont invalidantes et trop fréquentes, et que les mesures de prévention non médicamenteuses sont insuffisantes, un traitement de fond médicamenteux est possible. Les deux traitements les plus prescrits sont l'amitriptyline et le topiramate, qui sont respectivement un anti-dépresseur tricyclique et un antiépileptique. Mais il est essentiellement ressorti d'études cliniques sur les enfants que l'effet placebo était supérieur à l'effet du traitement médicamenteux(65). Ainsi, la balance bénéfice risque entre les effets indésirables et le traitement des comorbidités comme les troubles du sommeil et la dépression sont à discuter avec un spécialiste. En effet, on peut retrouver beaucoup d'effets indésirables avec ces deux molécules comme de la sédation, le risque de dépression avec le topiramate ou la prise de poids avec l'amitriptyline. (71)

3. Que doit savoir le pharmacien ?

La population pédiatrique est sensible aux migraines qui peuvent être parfois confondues avec des troubles gastriques et intestinaux, ce qui peut rendre la prise en charge difficile. Il est essentiel pour les parents d'en être informé par le pharmacien, de connaître les facteurs aggravants de son enfant, comme le stress ou le manque de sommeil, afin de pouvoir l'accompagner le mieux possible. Les traitements de fond ne faisant pas consensus, la prévention sera non médicamenteuse en premier recours. A noter que plus de 2 crises par semaine nécessite un suivi par un médecin.

Un pharmacien qui reçoit les parents d'un enfant qui a des maux de têtes non soulagés par le paracétamol, des maux de ventres inexpliqués, des phases de nausées et de vomissement doit interroger les parents sur les antécédents familiaux de migraine et orienter l'enfant vers un médecin. Le traitement le plus efficace pour l'enfant est de dormir, il faut donc inciter les parents à mettre leur enfant au calme, loin du bruit et de la lumière afin qu'il s'endorme et que cela le soulage. Si ce n'est pas suffisant ou pas réalisable sur le moment, le pharmacien conseille en parallèle de prendre de l'ibuprofène dès le début de l'aura s'il y en a, où dès qu'il y a une crise, à

la posologie de 10mg/kg par prise pour les plus de 3 mois (et plus de 5 kg) jusqu'à 12 ans (ou plus de 30 kg), et dès 12 ans ou plus de 30 kg, 400mg par prise, à toujours prendre en mangeant. Il convient de s'assurer de l'état de la fonction rénale du patient et des risques d'ulcères gastriques avant de le dispenser.

Enfin, en termes de prévention, le pharmacien informe les parents et l'enfant des règles hygiéno-diététiques à instaurer afin de limiter les crises concernant le sommeil qui doit être de 8 à 10h par nuit, l'hydratation avec 8 à 12 verres de boisson non caféinée par jour, 3 repas à heures fixes, riches en protéines et légumes, pauvres en graisses et en sucres, ainsi qu'une activité physique presque quotidienne de 30 à 60 min par jour.

B. En âge de procréer

1. Épidémiologie

La femme en âge de procréer est la population qui est la plus concernée par les migraines, essentiellement à cause de l'imprégnation oestrogénique (4). En moyenne, 20% des adultes sont atteints de migraines dont deux sur trois sont des femmes avec une majorité en âge de procréer. C'est pourquoi le pharmacien doit être bien informé sur les modalités de conseils et de prise en charge. Il existe trois types de migraines pour ces femmes : les migraines non cycliques, les migraines cataméniales et les migraines prémenstruelles, qui sont pour chacun de ces types avec ou sans auras. Les migraines cataméniales pures ne touchent que 5% des femmes migraineuses avec exclusivement des crises lors des règles (entre 2 jours avant le début des règles et jusqu'à 3 jours après la fin). Le mécanisme est donc exclusivement oestro-dépendant. Les autres formes peuvent survenir pendant ou en dehors du cycle.

2. Impact de la contraception (72)

La contraception hormonale peut avoir ou non un impact sur la fréquence des crises de migraine. On observe en moyenne que pour environ un tiers des patientes, l'instauration de la pilule oestroprogestative augmente la fréquence des crises, pour un tiers cela ne l'impacte pas et pour le dernier tiers, cela les diminue. Concernant la pilule progestative, la fréquence des migraines ne semble pas impactée voir diminuée.

L'implant sous cutané progestatif et les dispositifs intra utérin ont moins été étudiés mais il n'a pas été mis en évidence de véritable incidence sur la fréquence des migraines.

3. Prise en charge

Il convient avant toute délivrance de s'assurer de l'âge de la patiente, de poser la question sur une possible gestation, de s'assurer de l'absence de désir de grossesse

et de grossesse ou d'allaitement en cours. Nous parlons ici des femmes en âge de procréer non enceinte ni allaitante et sans désir d'enfant.

Pour rappel, une femme migraineuse ayant des auras se verra contre indiquer à prendre une pilule oestroprogestative en raison du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique qui est augmenté en présence d'œstrogène (28). Mais en contrepartie, éviter la fluctuation naturelle hormonale grâce à une contraception oestroprogestative diminue pour un tiers des patiente la fréquence des migraines.

a. Traitement de la crise

Ce profil de patiente correspond au profil « classique » de prise en charge. Dès 12 ans ou 30 kg, il est recommandé en l'absence de contre-indications de prendre de l'ibuprofène 400 mg pour traiter la crise si elle est légère ou modérée, ou un triptan directement si le patient sait prédire une certaine intensité de crise. Si le premier traitement n'a pas été efficace, deux heures après, il est possible de prendre un triptan dans le cas où la patiente a pris un ibuprofène, et inversement, comme indiqué sur l'arbre décisionnel.

b. Traitement de fond

Une femme de ce profil en l'absence de contre-indication se verra prescrire un traitement de fond suivant les recommandations de la société française d'études des migraines & céphalées.

Il sera possible de recommander à une femme ayant des migraines purement menstruelles et ne présentant pas de contre-indication à la pilule oestroprogestative de la prendre en continue. Cela a pour but de supprimer les règles et donc les crises associées à cette période du cycle menstruel (Présentation Migraine et contraception, Dr Robin et Dr Lucas).

Il existe des conditions particulières pour la délivrance du topiramate chez la femme en âge de procréer. Depuis le 2 novembre 2022, l'ANSM a mis en place un

formulaire d'accord de soin pour attester que la patiente connaît les risques de prendre ce traitement en étant enceinte. Depuis janvier 2025, cela se nomme attestation annuelle d'information partagée. Cela implique également d'avoir une contraception efficace durant la prise du topiramate. A noter que l'accord de soin est signé par les parents si la patiente est mineure. De plus, il doit être prescrit initialement par un pédiatre ou un neurologue. Le renouvellement peut être établi par tout prescripteur mais l'attestation annuelle d'information partagée (anciennement accord de soin) doit être présentée à chaque fois et datant de moins d'un an et toujours co-signé par la patiente et un neurologue. (54)

L'association d'une pilule oestroprogestative avec des traitements de fond antiépileptiques peuvent être source d'interactions médicamenteuses. Avec la lamotrigine, l'effet de l'antiépileptique peut être diminué. En association avec le topiramate, l'effet contraceptif peut être diminué donc l'association d'une protection mécanique comme le préservatif est recommandée pour ces patientes.

Concernant la prise de gépants, les études sont limitées concernant la grossesse et ont montré un potentiel risque sur la reproduction. Il est donc recommandé pour les patientes de plus de 18 ans d'avoir un moyen de contraception avec la prise des gépants (61).

c. Que doit savoir le pharmacien ?

La prise en charge de la femme en âge de procréer, qui n'est ni enceinte, ni allaitante, répond aux recommandations générales qui ont été décrites ci-dessus. Une patiente venant demander conseil pour ses migraines doit être informée sur plusieurs axes. Il faut avant toute chose s'assurer que c'est bien une migraine et non une céphalée de tension ou une situation d'urgence, comme par exemple de la fièvre avec une importante photophobie ou un traumatisme crânien. Le pharmacien a aussi le rôle de la prévention des crises en identifiant les facteurs déclenchants, celui de la prise en charge médicamenteuse et celui de l'orientation vers son médecin généraliste qui pourra l'orienter vers un neurologue. Concernant la prise de traitement en conseil délivré par le pharmacien, il faut vérifier systématiquement l'absence de contre-

indication à la prise d'ibuprofène car c'est le médicament le plus efficace et adapté dans ce cas, disponible sans ordonnance.

Si la patiente vient avec une ordonnance pour des migraines chroniques, en plus d'une analyse pharmaceutique, le pharmacien doit s'assurer de l'observance et de la tolérance des effets indésirables, que la différence entre traitement de fond et de crise est bien acquise et que la patiente prend correctement son traitement de crise.

C. Enceinte

1. Épidémiologie

Les femmes migraineuses sont moins sujettes aux migraines pendant leur grossesse. En effet, une baisse de la fréquence des migraines a été observée voire un arrêt total chez 50 à 75% des femmes enceintes, et surtout dès le deuxième trimestre et jusqu'à la fin de la grossesse. Cela s'expliquerait par un taux constant en œstrogènes. A noter que 80% des femmes ayant déjà eu des migraines en feront au moins une durant leur grossesse. Usuellement, les patientes ont encore des crises le premier trimestre et cela s'améliore au deuxième trimestre. De plus, pour 30 à 40% des femmes, on peut recenser des migraines post partum, ces dernières n'étant pas forcément des migraineuses avant la grossesse (73).

Les femmes enceintes migraineuses nécessitent une surveillance accrue quant au risque lié à la migraine pendant la grossesse et à l'utilisation des traitements durant la gestation. C'est pourquoi un entretien pré-conceptionnel peut être recommandé chez ces dernières. Concernant les risques, les femmes ayant déjà eu des migraines avant la grossesse et sans antécédant cardiovasculaire, de diabète ou de cancer sont plus exposées dans 11% des cas au risque d'accouchement prématuré, d'hypertension artérielle gravidique et de prééclampsie. Ce dernier est plus élevé chez les femmes présentant des auras. Cependant, ces femmes ne sont pas plus à risque de donner naissance à un nourrisson en insuffisance pondéral ou de développer un diabète gestationnel (74).

2. Prise en charge

a. Traitement de crise

Pendant la grossesse, la fréquence est certes diminuée, mais des crises peuvent tout de même survenir. Le traitement recommandé est la prise de paracétamol dans le respect des posologies en fonction du poids de la patiente, et le sumatriptan en cas de crise plus importante. (73)

Concernant la prise de paracétamol, une utilisation brève et d'une durée la plus courte possible est préférable, quel que soit le terme de la grossesse selon le CRAT, et reste la molécule à privilégier dans ce cas. Mais il a été mis en évidence dans une étude relayée par JamaPediatric (75), réalisée en 2014, que les femmes ayant pris des doses plus ou moins importantes de paracétamol pendant leur grossesse exposeraient leur enfant à développer un trouble déficitaire de l'attention à tendance hyperactive (TDAH) ou ayant des symptômes similaires au TDAH qui nécessiteraient la prise de traitement adapté au TDAH. Il semblerait également que le paracétamol ait des propriétés de perturbateur endocrinien, ce qui aurait des conséquences sur le développement neurologique, sexuel ou thyroïdien de l'enfant. Il faut être vigilant quant à l'imputabilité du paracétamol sur l'induction d'un TDAH chez l'enfant car c'est une pathologie multifactorielle. Pour voir une augmentation significative du risque, la femme enceinte doit consommer du paracétamol sur vingt semaines.

La prise de triptan n'est en aucun cas recommandée en automédication, un avis médical doit avoir été émis, c'est pourquoi l'entretien pré-conceptionnel est fortement recommandé afin d'éviter l'automédication dangereuse. Selon le CRAT (76), si une prise de triptan est nécessaire, il est fortement conseillé pour une femme enceinte de prendre du sumatriptan, premier triptan commercialisé, donc pour lequel beaucoup de données concernant son utilisation et notamment par les femmes enceintes ont pu être retenues. Le sumatriptan ne comporte pas de pictogramme concernant un possible danger à l'utiliser pendant la grossesse. S'il est inefficace, il est envisageable d'utiliser le zolmitriptan ou le rizatriptan.

La prise d'AINS et notamment d'ibuprofène est très controversée. Le CRAT recommande une utilisation ponctuelle si le paracétamol n'est pas efficace sur les cinq premiers mois, donc jusqu'à 24 semaines d'aménorrhée. Durant cette période, l'aspirine à moins de 500 mg/j est aussi possible. Puis, dès les 24 semaines d'aménorrhée, l'aspirine et les AINS sont formellement contre indiqués jusqu'à l'accouchement. Le VIDAL (77) indique également qu'il est possible de prendre de l'ibuprofène jusqu'aux 24 semaines d'aménorrhée mais émet quand même une réserve quant aux risques encourus. Tout le long de la grossesse, les prostaglandines

ont un rôle dans le développement embryonnaire et fœtal donc les inhiber pourrait avoir un impact sur le développement in utero.

Durant le premier trimestre, plus une femme est exposée à l'ibuprofène et plus il y a une augmentation du risque de fausse couche ou de malformation cardiaque essentiellement. Le risque de malformation cardiovasculaire des nouveaux nés serait de 1,5% chez ces femmes ayant pris de l'ibuprofène, et il est inférieur à 1% en population générale. Dès 12 semaines d'aménorrhée, il existe le risque d'une atteinte fonctionnelle rénale du nouveau-né s'il est exposé à la molécule d'ibuprofène in utero. A partir de 24 semaines d'aménorrhée, le nouveau-né risque une toxicité cardio-pulmonaire qui peut engendrer une insuffisance cardiaque voire la mort in utero. Plus le terme approche et plus le risque est croissant avec la prise d'ibuprofène. De plus, en fin de grossesse, les AINS peuvent être la cause d'allongement du temps de saignement et peuvent inhiber les contractions utérines ce qui allonge également le temps de l'accouchement. Le VIDAL recommande donc, en se basant sur ces risques, de ne pas prendre d'ibuprofène durant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue et sur avis médical avec la posologie la plus faible possible.

Si on porte attention aux boîtes d'ibuprofène, il y figure un pictogramme portant la mention « XXXXXX + GROSSESSE = INTERDIT »

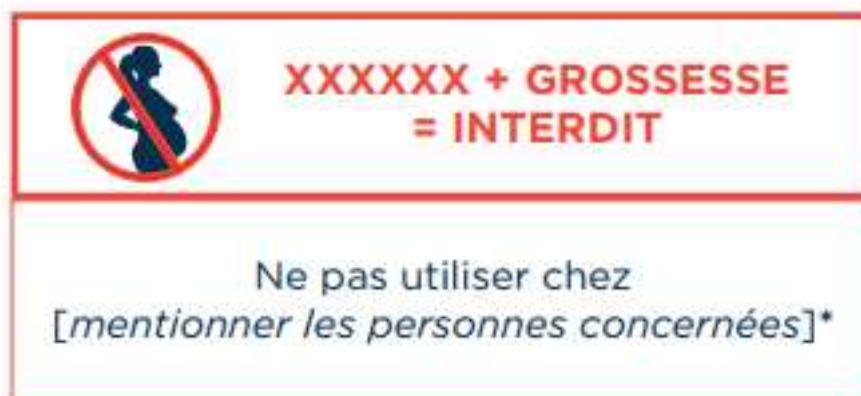


Figure 14: Pictogramme figurant sur les boîtes d'ibuprofène, ordre des pharmaciens

Concernant les dérivés d'ergot de seigle, ils sont à éviter au maximum au cours de la grossesse selon le CRAT.

Les traitements autorisés par le CRAT sur les symptômes de nausées et de vomissements sont la doxylamine, le métoclopramide, la métopimazine ou la dompéridone.

Concernant la doxylamine, l'emploi en dehors de l'indication du traitement de l'insomnie est hors AMM, mais la monographie stipule que l'utilisation est possible chez la femme enceinte (78).

N'existant pas de traitement médicamenteux avec une innocuité garantie, il est fortement recommandé pour une femme enceinte d'utiliser d'autres moyens pour faire passer la crise si elle le peut. En effet, on lui conseillera de s'allonger et de s'isoler au calme dans le noir, d'essayer de se détendre au maximum. Si les crises sont fréquentes ou trop invalidantes et nécessitent la prise d'un traitement médicamenteux, une consultation chez le gynécologue ou le neurologue est encouragée.

b. Traitement de fond

Les crises de migraines étant beaucoup moins fréquentes voire absentes pendant la grossesse (73), les femmes ayant un traitement de fond avant de tomber enceinte se verront réévaluer la balance bénéfice risque de le continuer, de le changer ou de l'arrêter, notamment lors d'un entretien pré-conceptionnel. S'il est jugé nécessaire de le prolonger, par exemple pour éviter que la femme ne s'expose à l'ibuprofène, il existe plusieurs traitements compatibles avec la grossesse.

Selon le CRAT, l'amitriptyline, le propranolol et le métoprolol sont les traitements recommandés en cas de grossesse. L'oxétorone doit faire l'objet d'une évaluation au cas par cas et le topiramate est formellement contre indiqué (76).

Concernant l'amitriptyline, le pictogramme qui signale un danger peut effrayer les femmes enceintes et rendre réticent les médecins et pharmaciens. Cependant, le CRAT autorise son utilisation en première intention et le Vidal stipule des données limitées quant à son utilisation pendant la grossesse.

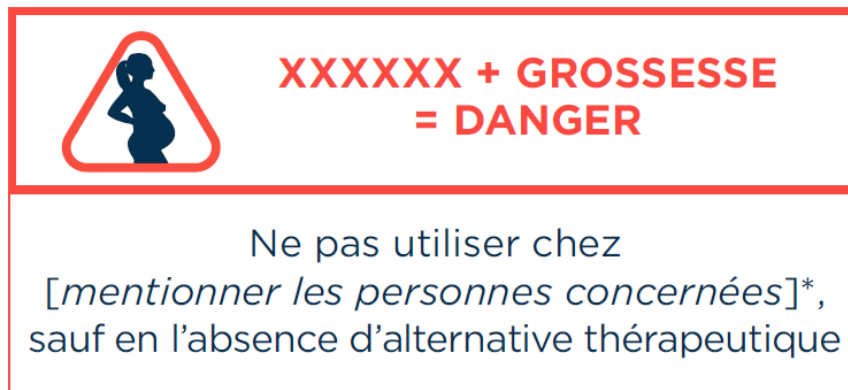


Figure 15 : Pictogramme figurant sur les boîtes de Laroxyl (amitriptyline), ordre des pharmaciens

Les boîtes de propranolol ne comportent pas de pictogramme mettant en garde la femme enceinte contrairement au métoprolol. Le pictogramme informe du danger à prendre ce médicament mais ne comporte pas la mention « interdit ».

Par manque de données, les anticorps anti CGRP sont contre indiqués chez la femme enceinte (79).

c. Que doit savoir le pharmacien ?

Il est important de systématiquement s'interroger sur l'intérêt à poursuivre le traitement de fond pendant une grossesse au vu de la baisse significative de la fréquence des crises. Le pharmacien doit savoir qu'il peut délivrer l'amitriptyline, le métoprolol ou le propranolol malgré certains pictogrammes et doit éviter au maximum que la femme enceinte consomme des anti-inflammatoires.

En cas de crise, le pharmacien délivrera toujours en première intention des conseils non médicamenteux comme la détente ou s'isoler dans le calme et l'obscurité. Puis si nécessaire, il conseillera du paracétamol, mais jamais d'ibuprofène sans avis médical, quel que soit le terme. Un rappel sur les dangers de l'automédication pendant la grossesse est primordial. Sur ordonnance, la délivrance de sumatriptan est tout à fait possible.

Le site du CRAT est à proposer à une femme enceinte afin qu'elle puisse également s'informer. Il est possible par la même occasion de proposer un entretien femme enceinte à la patiente afin de l'aider à avoir les bons réflexes quant à l'utilisation de médicaments durant la grossesse.

D. Femme allaitante

1. Épidémiologie

L'allaitement peut être bénéfique concernant la réduction de la fréquence des crises de migraine. Cela serait la conséquence de l'absence de menstruation durant cette période (80). Cette période serait protectrice surtout la première semaine voire le premier mois du post partum, avec comme hypothèse la libération d'hormones antinociceptives. Il n'a d'ailleurs pas été démontré que l'allaitement pouvait aggraver la fréquence des crises (81).

2. Prise en charge

a. Traitement de crise

La fréquence des crises pouvant redevenir comme avant la grossesse, il est important que la femme qui choisit d'allaiter soit informée qu'une importante quantité des médicaments passe dans le lait maternel avec des variations de quantités propres aux molécules et qui varie en fonction des patientes. Le CRAT a édité une synthèse présentant des données rassurantes quant à l'utilisation des traitements de crise pendant la période de l'allaitement. Il est toujours préférable quelle que soit la molécule prescrite de recommander à la patiente de prendre son traitement juste après une tétée.

L'aspirine et les AINS tels que l'ibuprofène ou le kétoprofène sont autorisés, ainsi que le paracétamol. Concernant l'utilisation de triptan, le sumatriptan reste celui de référence, mais s'il n'est pas efficace, l'utilisation d'Eletriptan, de Rizatriptan et de Zolmitriptan est possible.

Pour traiter les symptômes de nausées et vomissements, la dompéridone à une dose journalière inférieure à 30 mg par jour et le métoclopramide peuvent être prescrits à une femme allaitante (80). A noter que le Vogalène (Métopimazine) et la doxylamine

ne possèdent à ce jour pas assez de données disponibles donc il n'est pas recommandé par le CRAT d'y avoir recours.

Néanmoins, il convient de rester vigilant au sujet de la prise de traitement durant cette période car certaines molécules passent dans le lait maternel. L'ibuprofène passe dans le lait mais aucun effet nocif sur le nourrisson n'a été retenu. Il est donc recommandé d'en prendre sur la plus courte durée possible et dans le respect strict des posologies. En cas de contre-indication de l'enfant à la molécule d'ibuprofène, par principe de précaution, la mère évitera au maximum son usage. Le kétoprofène lui est déconseillé, en raison de son passage plus important dans le lait, tout comme l'aspirine.

Le paracétamol, quelle que soit la forme galénique, est excrété dans le lait maternel à très faibles doses. A doses thérapeutiques, cela ne représente donc pas un danger pour l'enfant.

Le sumatriptan en sous cutanée exposerait le nourrisson dans les 12h suivant la prise selon la monographie. Concernant les formes per os ou intranasale, leur utilisation est possible chez la femme allaitante.

A propos de la dompéridone, les enfants seraient exposés à moins de 0,1% de la dose maternelle, mais cela ne permet pas d'exclure tout risque d'effet indésirable comme l'allongement de l'intervalle QT. La prise de dompéridone se fait donc après prescription médicale. Le métoclopramide passe faiblement dans le lait mais par principe de précaution, la prise n'est pas recommandée et doit faire l'objet d'une prescription médicale par un médecin qui aura évalué la balance bénéfice risque pour la mère et l'enfant à prendre ces traitements.

Comme au moment de la grossesse, la prise de traitement de crise doit être la plus occasionnelle possible. Il est préférable d'essayer de s'isoler dans le noir et dans le calme un petit temps avant de prendre un traitement. Si cela n'est pas suffisant, une femme allaitante doit toujours demander conseil à son médecin ou son pharmacien avant de pratiquer l'automédication.

b. Traitement de fond

L' Amitriptyline et le propranolol sont les deux traitements de fond recommandés par le CRAT en cas de reprise de crises de migraines lors de l'allaitement.

Il est tout de même spécifié dans les monographies que, de par la lipophilie du propranolol, le passage dans le lait était possible et variable donc la prise de ce traitement dans cette période n'est pas recommandée. Il en est de même pour l' Amitriptyline avec un passage qui varie entre 0,6 et 1% dans le lait maternel.

Il est difficile d'évaluer et de prédire précisément le passage dans le lait des médicaments, l'exposition et les conséquences pour le nourrisson. La décision d'entamer un traitement de fond se fera en fonction de l'étude de la balance bénéfice risque par un médecin qui aura pris en compte les besoins de la patiente et le choix de la durée de l'allaitement. Il pourra également être recommandé par le médecin d'interrompre l'allaitement et de substituer par du lait artificiel en fonction de la nécessité d'avoir un traitement de fond.

c. Que doit savoir le pharmacien ?

L'allaitement est un choix que les femmes font ; il est important pour elles que les professionnels de santé le respectent. En fonction de la durée de l'allaitement et de la fréquence des migraines et de l'impact que celles-ci auront sur la vie quotidienne de la patiente, des traitements de fond pourront être ou non instaurés (ou réinstaurés).

En parallèle de la décision prise par un médecin et la patiente, le pharmacien sera confronté à ces femmes en demande d'antalgiques et de conseils pour faire face aux crises. En premier lieu, les règles hygiéno-diététiques sont à conseiller, puis l'ibuprofène ou le paracétamol à des dosages et à des posologies les plus faibles et les plus courtes possibles. Tout autre traitement tel que le kétoprofène, les triptans ou les antis vomitifs doit faire l'objet d'une prescription.

Au vu des connaissances actuelles, il est fortement recommandé de discuter avec le médecin si une prescription comporte un traitement de crise autre que de l'ibuprofène, le paracétamol ou le sumatriptan en intranasal ou per os.

E. Préménopause

1. Physiopathologie et épidémiologie

La préménopause est un orage hormonal pour les femmes. Les variations en œstrogène et en progestérone peuvent avoir comme conséquences d'aggraver la fréquence des crises de migraine. Le risque est donc pour ces femmes de développer des céphalées chroniques (82).

La préménopause est une période définie par la chute du nombre de follicules. Dès que le stock de follicules arrive à 1000, la femme entre en période de ménopause. Lorsque la femme est en âge de procréer, un ovocyte prêt à être fécondé est libéré. En période de préménopause, ce ne sera pas le cas. Un ovocyte ne sera pas systématiquement libéré à cause d'une sécrétion hormonale défectueuse. On observe en premier la chute de la production de progestérone, puis de celle des œstrogènes, pour enfin arriver à la ménopause (83).

Afin de pallier les symptômes climatiques de la préménopause, une femme peut se voir prescrire des traitements hormonaux de substitution (THM). Il existe des traitements de substitution à base d'œstrogènes ou de progestérone. Le risque ischémique cérébral étant supérieur avec une forme orale d'œstrogène que transdermique, ce sera cette dernière qui sera conseillée à ces femmes. De plus, la fréquence des crises serait supérieure avec un THM par voie orale que transdermique donc on privilégiera cette forme galénique. A noter que la crise avec aura n'est pas une contre-indication à la prise de THM sauf si la patiente observe une aggravation des auras. Si les premières auras apparaissent sous THM, ils seront également contre indiqués (82).

Les recommandations du collège de gynécologie conseillent de ne pas commencer le THM s'il n'y a pas la confirmation de la ménopause car il y a un risque hyperestrogénique (84). Le THM peut proroger ou prolonger la maladie migraineuse, l'instauration du THM se fera sur avis d'un rhumatologue dans le cas d'une ostéoporose sévère ou d'un gynécologue si les bouffées de chaleurs sont trop

gênantes. Ce traitement se fait sur une période donnée et n'est pas reconduite indéfiniment.

2. Prise en charge

a. Traitement de crise

La prise en charge différera de la prise en charge classique d'une femme en âge de procréer en fonction des risques cardiovasculaires. Ce risque sera évalué par un médecin. Cela comprend l'obésité, le tabagisme, le cholestérol ou encore le diabète. Cela ne constituera pas de contre-indication mais une précaution d'emploi, la balance bénéfice risque quant à l'utilisation des triptans ou des ergotés doit être réévaluée.

En cas d'hypertension artérielle non contrôlée, ou d'antécédent d'infarctus du myocarde, d'angor d'effort et de repos, d'infarctus cérébral et de colite ischémique, les triptans et les ergotés seront contre indiqués (46).

b. Traitement de fond

Concernant une femme en préménopause, toutes les contre-indications et vigilances quant à la femme en âge de procréer sont à appliquer. Tant qu'une femme n'a pas eu d'examen confirmant la ménopause ou une année sans règle à partir de ses 50 ans environ, elle n'est pas considérée comme étant ménopausée (85).

Le risque d'interaction est plus grand avec les femmes proches de la ménopause car peuvent s'ajouter des traitements chroniques à certaines pathologies comme le diabète ou l'hypertension artérielle. Les bêta bloquants ne vont pas être conseillés en cas de diabète car ils peuvent cacher les signes d'hypoglycémie. De plus, ils sont hypotenseurs et bradycardisants donc la potentialisation des effets avec d'autres anti hypertenseurs est possible.

La préménopause étant un orage hormonal, il peut être difficile pour ces femmes de trouver un équilibre qui leur permet de limiter leurs crises de migraine. La prise en charge doit être globale et comprend la prévention du risque cardiovasculaire, la composante hormonale et le risque iatrogène.

F. Ménopause

1. Physiopathologie et épidémiologie

La ménopause est définie par le collège national des gynécologues et obstétriciens français comme l'arrêt des possibilités de procréation et celle des menstruations. En France, l'âge moyen est de 51 ans et peut survenir de manière physiologique lorsque cela survient spontanément après 45 ans. Elle est chirurgicale quand cela résulte d'une ovariectomie (84).

On remarque une baisse significative des migraines à la ménopause pour les patientes ayant des crises liées à leurs cycles menstruels. En effet, on estime que 10% des personnes âgées sont atteintes de migraines, la deuxième cause de céphalées après les céphalées de tension (86). Les patientes ayant subi une ménopause chirurgicale peuvent voir une augmentation des crises hypothétiquement en raison de la chute brutale d'œstrogène (87). La production de CGRP baisse également avec l'âge, ce qui explique la baisse du nombre de personne souffrant de migraines dans la population âgée.

Les céphalées secondaires à d'autres pathologies sont plus fréquentes pour ces personnes. Le diagnostic d'exclusion doit être réalisé avant de conclure à des migraines, surtout quand ce sont les premières migraines de la patiente (86).

2. Prise en charge

a. Traitement de crise

Les recommandations pour traiter la crise restent les mêmes mais plus la personne est âgée et plus le risque iatrogène avec les traitements de crises peut potentiellement augmenter (86).

La balance bénéfice risque est réévaluée concernant les AINS et en particulier l'ibuprofène car ils présentent de nombreux risques chez cette population tels que l'aggravation de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, un allongement du temps de saignement, l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale, d'œdème et de rétention hydrosodée (88). Cette liste n'est pas exhaustive, et les effets dépendent de l'âge, de l'état physiopathologique de la patiente, de son état d'hydratation, de sa fonction rénale et hépatique ainsi que la dose et la fréquence de prise de l'AINS. C'est pourquoi il sera toujours préférable qu'un médecin ait préalablement évalué l'intérêt pour la patiente de prendre un ibuprofène et le pharmacien doit avertir des risques, notamment lors de l'automédication.

Les opioïdes ne sont pas recommandés en traitement de crise et sont à éviter au maximum chez les personnes âgées en raison du risque accru de somnolence, d'altération de la conscience, de dépression respiratoire et de constipation. De plus, il vaut mieux éviter cette classe thérapeutique s'il y a un état d'insuffisance hépatique et rénale (89).

Les triptans, comme détaillé ci-dessus, doivent être prescrits et dispensés après évaluation du risque cardiovasculaire par un médecin.

Le paracétamol ne doit pas être dispensé en cas d'insuffisance hépatique sévère. Il est important d'avoir en tête qu'une personne âgée peut se dénutrir et perdre du poids, donc la posologie du paracétamol est à vérifier systématiquement. Si la personne fait moins de 50 kg, la dose est de 500mg toutes les 4 à 6 heures (90).

Les antiémétiques antagonistes dopaminergiques D2 (dompéridone, métoclopramide et métopimazine) sont à éviter au maximum en raison de leur mécanisme d'action. Ces antagonistes dopaminergiques agissent dans la CTZ (Chimiorécepteur Trigger Zone), excepté la dompéridone qui a une action uniquement en périphérie. Ils peuvent induire des syndromes parkinsoniens et de la sédation. Celui qui possède la meilleure balance bénéfice risque est la dompéridone car il n'y a pas de passage dans la CTZ donc une meilleure tolérance au niveau des effets indésirables centraux (91). Il existe d'autres antis vomitifs mais l'impact des vomissements sur la qualité de vie de la patiente doit être évalué vis-à-vis des effets indésirables des autres classes qui ne sont pas recommandés spécifiquement dans la crise de migraine. Exceptionnellement les sétrons peuvent être prescrits et nécessitent une ordonnance d'exception. Ce sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT₃.

b. Traitement de fond

Plus une personne est âgée, plus elle est à risque d'interactions médicamenteuses. Les bêtas bloquants sont toujours un point d'attention important au vu de leurs effets bradycardisants, hypotenseurs et pouvant masquer une hypoglycémie. Le risque de torsade de pointe doit également faire l'objet d'une vigilance accrue chez ces patientes.

L'amitriptyline qui est un anti dépresseur tricyclique doit être prescrit et délivré avec précaution chez les personnes âgées en raison des troubles cognitifs, des arythmies et de torsade de pointe, de la rétention urinaire, des effets sur le poids et de la perturbation du sommeil avec de la sédation (86). Ces effets sont dus à l'action anticholinergique centrale et périphérique de cette classe médicamenteuse (92).

c. Que doit savoir le pharmacien ?

Chez la personne ménopausée, les crises de migraine liées aux cycles menstruels n'existent plus. Il faut donc se poser la question des causes de céphalées, surtout si ce sont les premières crises de la patiente. Consulter un médecin en raison du risque iatrogène croissant avec l'âge est donc fortement recommandé. Tout comme

il est encouragé d'éviter l'automédication et de parler avec un pharmacien ou un médecin avant de prendre un antalgique visant à soulager une migraine. Le risque d'interaction médicamenteuse étant lui aussi plus élevé avec le nombre de traitement pouvant être corrélé à l'âge, un Bilan Médicamenteux Partagé peut être réalisé par le pharmacien et transmis au médecin afin de mettre en lumière les possibles interactions et de réévaluer la balance bénéfice risque de certains traitements.

III. CAS DES PERSONNES TRANSGENRES SOUS HORMONOTHÉRAPIE (93)

A. Introduction à l'étude

Sarah R. Ahmad et Nicole Rosendale de l'université de Californie à San Francisco ont réalisé une étude pour le Current Pain And Headache Reports de 2022 incluant les personnes transgenres dans la prise en charge de la migraine. Actuellement, les personnes transgenres représentent une minorité de patients et ne sont pas inclus dans les études épidémiologies et cliniques. En règle générale, c'est le sexe biologique qui est pris en compte, indépendamment du genre et des thérapies d'affirmation.

Les définitions utilisées concernant la distinction de genre et de sexe sont celles de l'APA (Américan Phychological Association). Le sexe se réfère au statut biologique d'une personne et est catégorisée comme mâle, femelle ou intersexe. La distinction du sexe est basée sur les chromosomes sexuels, les gonades, les organes reproducteurs internes et les organes génitaux internes. Le genre lui se réfère à des attitudes, des sentiments ou des comportements culturels associés dans la société à un sexe biologique. Les chercheuses mettent donc en opposition le sexe comme construction biologique et le genre comme construction sociale. Il est donc important de définir les termes cisgenres et transgenres. Une personne cisgenre est une personne dont le sexe biologique correspond à l'expression du genre. Une personne transgenre est une personne dont l'expression du genre diffère du sexe biologique. A noter que les personnes transgenres n'ont pas forcément recours à l'hormonothérapie.

B. Résultats de l'étude

1. Épidémiologie

Concernant l'épidémiologie, il a été mis en évidence que la fréquence de migraine chez les femmes transgenres sous hormonothérapie et celle des femmes cisgenres sont similaires. Cette étude est réalisée sur 50 personnes donc l'interprétation est très limitée mais les études sont très rares.

2. Impact hormonal

a. Impact de l'hormonothérapie

Concernant les femmes transgenres sous hormonothérapie, il est recommandé de maintenir un niveau d'œstrogène le plus stable possible tout en restant dans la fourchette physiologique. Dans ce cas, la forme non orale est privilégiée.

Les hommes transgenres sous hormonothérapie ont selon les patients une activité résiduelle ovarienne plus ou moins importante ce qui entraîne des fluctuations et peut être la cause de migraines.

On observe une augmentation de la fréquence des migraines lors de la prise d'hormones féminisantes chez les femmes transgenres et une diminution chez les hommes transgenre prenant des hormones masculines.

b. Risques et effets indésirables de l'hormonothérapie

La prise d'œstrogène fait l'objet de vigilance si la personne a des migraines avec aura. Si la prise hormonale est nécessaire, il faudra veiller à la réduction des facteurs de risques cardiovasculaires tels que le tabac, l'hypertension artérielle, le diabète ou encore l'hyperlipidémie. Le pharmacien aura un rôle préventif sur la transmission de ces messages de prévention. Dans le cas où ce sont des migraines

sans aura, les données ne sont pas suffisantes concernant le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. Les études au sujet du risque cardio vasculaire et la migraine sans aura étant réalisées sur les femmes cisgenres, on manque de données sur les femmes transgenres.

Il peut exister des interactions entre les traitements de fond avec les antiépileptiques et la prise hormonale. L'intérêt de maintenir les antiépileptiques dans le cadre de la prévention de crises migraineuses doit être discuté avec un neurologue.

La testostérone, l'hormone masculinisante, présente des risques de céphalées et d'auras.

C. Conclusion

Aujourd'hui, nous sommes face à une évolution des concepts du sexe et du genre mais les données n'incluent pas les minorités de genre. Afin d'améliorer la prise en charge de cette pathologie qui touche une certaine partie de la population et qui peut s'avérer très invalidante, il serait préférable de les inclure dans les études.

IV. CONCLUSION

A. Que doit savoir le pharmacien ?

Le pharmacien est un acteur de la prise en charge de la migraine pour orienter les patients qui ne se font pas suivre correctement par un médecin généraliste ou un neurologue. La migraine peut avoir un impact délétère sur les conditions de vie et elle est souvent sous-estimée dans la société. Le pharmacien doit être conscient qu'une crise de migraine doit être prise au sérieux, peut entraîner des douleurs et des symptômes très handicapants.

Il est important d'avoir en tête que les femmes étant sujettes aux variations oestrogéniques sont plus touchées par les crises et la contraception doit être un point à aborder avec elles car cela peut influencer sur leurs crises, voire leur être contre indiqué dans certains cas. De plus, une femme peut avoir plus ou moins de crises, des traitements de crises et de fond différents avec une efficacité variable en fonction de la période de sa vie. Il est donc important de transmettre le message qu'il existe plusieurs traitements de fond et de crise possibles, et d'appuyer sur l'importance de se faire accompagner par un médecin.

Afin de faciliter la prise en charge au comptoir, que ce soit avec ou sans ordonnance, voici des posters synthétiques avec les informations principales afin de conseiller et d'orienter au mieux une patiente qui vient avec une problématique migraineuse.

Le pharmacien doit garder à l'esprit que l'évolution est extrêmement rapide dans le domaine thérapeutique de la migraine avec notamment l'avènement des traitements ciblant la voie du CGRP (gépants, anticorps monoclonaux anti-CGRP, toxine botulique type A et...triptans qui sont anciens mais qui sont des anti-CGRP sans le savoir). Pour le moment ces traitements, hormis les triptans, sont soit non remboursés soit difficilement accessibles en France (contrairement à quasi tous les pays européens). La Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées vient de publier fin 2024 un « *position paper* » qui, à l'instar de la société américaine des céphalées et de la

société européenne des céphalées préconise, *in abstracto* par rapport au coût actuel de ces traitements de mettre ces traitements en 1^{ère} ligne car ils correspondent à la physiopathologie de la migraine mais ont aussi un ratio efficacité/tolérance jamais vu avec les anciennes classes. Nul doute que les algorithmes thérapeutiques actuels seront complètement refondus sous peu et que la raison l'emportera avec peut-être un coût direct de ces traitements innovants plus élevés mais un bénéfice personnel et sociétal, y compris au plan économique avec beaucoup moins d'absentéisme induit par la maladie migraineuse, très conséquent...

LA MIGRAINE AU COMPTOIR FICHE CONSEILS

PRISE EN CHARGE

Crise de migraine d'intensité faible ou moyenne :
Paracétamol
Posologie adulte de plus de 50 kg : 4g/ jour
1g toutes les 4 à 6h

Crise de migraine d'intensité moyenne ou forte :
Ibuprofène
Posologie adulte : 400 mg par prise

REPERER UNE URGENCE

Installation d'une douleur en coup de tonnerre en moins d'une minute
Raideur dans la nuque avec fièvre et photophobie

SYMPTÔMES

Crises de 4 à 72 heures
Signes associés : photophobie, nausées
Auras pour 20 à 30% des patients

RÈGLES HYGIÈNO-DIÉTÉTIQUES

Rythme de sommeil régulier
réduction du stress

QUELQUES CHIFFRES

12 à 21% de la population concernés
2/3 sont des femmes
1,5 à 2% ont des migraines chroniques
70% ont des antécédents familiaux

CALENDRIER DES MIGRAINES

Repérer les facteurs déclenchants
Evaluation de la fréquence + impact sur la qualité de vie



Figure 16: poster La migraine au comptoir, fiche conseils, illustration réalisée par Marie Cordeiro Saliba

LA MIGRAINE ET LES FEMMES À TOUT ÂGE

ENCEINTE

Possible : amitriptyline, métoprolol, propranolol, venlafaxine (si trouble anxieux associé), sumatriptan

Contre-indiqué : Ibuprofène, Topiramate, anti-CGRP, oxétorone

Sur avis médical : Rizatriptan, zolmitriptan

EN ÂGE DE PROCRÉER

Contre indication formelle :
Pilule OP + aura

Topiramate : obligation d'une attestation d'information partagée annuelle par un neurologue

Apparition des migraines menstruelles
2/3 des migraineux sont des femmes

PRÉMÉNOPAUSE

Orage hormonal

Importance du suivi par un gynécologue et un neurologue

ALLAITANTE

Possible : ibuprofène, paracétamol, sumatriptan, propranolol, amitriptyline

Sur avis médical : anti nauséeux

Evaluation de la balance bénéfice risque

MÉNOPAUSE

Chute prévalence

vigilance : Céphalées secondaire ou de tension

augmentation du risque iatrogène

Evaluation de la balance bénéfice risque



Figure 17: poster La migraine et les femmes à tout âge, illustration réalisée par Marie Cordeiro Saliba

1. Migraine and Probable Migraine — Results of FRAMIG 3, a French Nationwide Survey Carried out According to the 2004 IHS Classification [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1111/j.1468-2982.2005.00977.x>
2. Lanteri-Minet M, Lucas C. Update of French migraine epidemiology: A narrative review. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 1 janv 2025 [cité 3 févr 2025];181(1):114-23. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378724006581>
3. Migraine et génétique, MTHFR et commotion cérébrale - La voix des migraineux [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.lavoixdesmigraineux.fr/encore-dinfos-sur-la-migraine/nos-traductions-darticles-sur-la-migraine/migraine-et-genetique-mthfr-et-commotion-cerebrale/>
4. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 30 janv 2007;68(5):343-9.
5. Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2016 [cité 10 mai 2023]. Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/migraine-nevralgie-du-trijumeau-algies-face>
6. Guidelines /ICHD [Internet]. International Headache Society. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: <https://ihs-headache.org/en/resources/guidelines/>
7. Inserm [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Migraine · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/migraine/>
8. Spekker E, Tanaka M, Szabó Á, Vécsei L. Neurogenic Inflammation: The Participant in Migraine and Recent Advancements in Translational Research. *Biomedicines* [Internet]. 30 déc 2021 [cité 17 juill 2023];10(1):76. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8773152/>
9. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* [Internet]. avr 2017 [cité 6 févr 2023];97(2):553-622. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5539409/>
10. Grangeon L, Lange KS, Waliszewska-Prosół M, Onan D, Marschollek K, Wiels W, et al. Genetics of migraine: where are we now? *J Headache Pain* [Internet]. 20 févr 2023 [cité 2 oct 2024];24(1):12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9940421/>
11. Une maladie neurologique - La voix des migraineux [Internet]. 2021 [cité 8 oct 2024].

Disponible sur: <https://www.lavoixdesmigraineux.fr/comprendre-la-migraine/une-maladie-neurologique/>

12. Chaudhary A. Migraine Associated with Menstruation An Overlooked Trigger. JNMA J Nepal Med Assoc [Internet]. juin 2021 [cité 31 juill 2023];59(238):611-3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8369556/>
13. Paredes S, Cantillo S, Candido KD, Knezevic NN. An Association of Serotonin with Pain Disorders and Its Modulation by Estrogens. Int J Mol Sci [Internet]. 15 nov 2019 [cité 14 avr 2023];20(22):5729. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6888666/>
14. Nappi RE, Tiranini L, Sacco S, De Matteis E, De Icco R, Tassorelli C. Role of Estrogens in Menstrual Migraine. Cells [Internet]. 15 avr 2022 [cité 4 août 2023];11(8):1355. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9025552/>
15. Hindiyeh NA, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. Headache [Internet]. 2020 [cité 31 juill 2023];60(7):1300-16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7496357/>
16. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W. The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. Nutrients [Internet]. 28 juill 2020 [cité 31 juill 2023];12(8):2259. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468766/>
17. Kesserwani H. Migraine Triggers: An Overview of the Pharmacology, Biochemistry, Atmospheric, and Their Effects on Neural Networks. Cureus [Internet]. [cité 31 juill 2023];13(4):e14243. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8088284/>
18. Zhang Q, Shao A, Jiang Z, Tsai H, Liu W. The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression. J Cell Mol Med [Internet]. juill 2019 [cité 5 août 2023];23(7):4505-13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6584585/>
19. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, Vahabizad F, Martelletti P, Ghaemi A, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. J Headache Pain [Internet]. 13 févr 2020 [cité 5 août 2023];21(1):15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7020496/>
20. Close LN, Eftekhari S, Wang M, Charles AC, Russo AF. Cortical spreading depression as a site of origin for migraine: Role of CGRP. Cephalalgia [Internet]. mars 2019 [cité 7 oct

- 2024];39(3):428-34. Disponible sur:
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102418774299>
21. Russo AF. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP). *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2015 [cité 7 oct 2024];55:533-52. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392770/>
22. Migraine Headache Agents.
23. Mécanismes de la migraine | Lillymigraine.fr [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://fr.lilly.com/migraine/la-migraine/mecanismes-migraine>
24. Aly S, Emery C, Fagnani F, Gourmelen J, Mahieu N, Leiba G, et al. Fardeau et coût de la migraine en France : une analyse de la base de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). *Rev DÉpidémiologie Santé Publique* [Internet]. juin 2018 [cité 10 août 2023];66:S206-7. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0398762018306278>
25. Principaux repères sur les céphalées [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur:
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
26. Stubberud A, Buse DC, Kristoffersen ES, Linde M, Tronvik E. Is there a causal relationship between stress and migraine? Current evidence and implications for management. *J Headache Pain* [Internet]. 20 déc 2021 [cité 5 août 2023];22(1):155. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8685490/>
27. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain* [Internet]. 27 oct 2020 [cité 8 août 2023];21(1):126. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7590682/>
28. Sacco S, Harriott AM, Ayata C, Ornello R, Bagur R, Jimenez-Ruiz A, et al. Microembolism and Other Links Between Migraine and Stroke. *Neurology* [Internet]. 11 avr 2023 [cité 5 août 2023];100(15):716-26. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10103117/>
29. Øie LR, Kurth T, Gulati S, Dodick DW. Migraine and risk of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. juin 2020 [cité 9 oct 2024];91(6):593-604. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7279194/>
30. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Contraception hormonale orale : dispensation en officine. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1720982/fr/contraception-hormonale-orale-dispensation-en-officine
31. VIDAL [Internet]. [cité 22 août 2023]. Dihydroergotamine : substance active à effet

- thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dihydroergotamine-6759.html>
32. VIDAL [Internet]. [cité 22 août 2023]. Ergotamine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ergotamine-6774.html>
33. VIDAL [Internet]. [cité 22 août 2023]. Rizatriptan : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rizatriptan-18351.html>
34. Liao J, Tian X, Wang H, Xiao Z. Epilepsy and migraine—Are they comorbidity? Genes Dis [Internet]. 5 mai 2018 [cité 9 oct 2024];5(2):112-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6146266/>
35. Ducros A, De Gaalon S, Roos C, Donnet A, Giraud P, Guégan-Massardier E, 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) [Internet]. sept 2021 [cité 23 juill 2024];177(7):734-52. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378721006172>
36. vydura-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/vydura-epar-product-information_fr.pdf
37. Moisset X, Demarquay G, de Gaalon S, Roos C, Donnet A, Giraud P, et al. Migraine treatment: Position paper of the French Headache Society. Rev Neurol (Paris) [Internet]. 1 déc 2024 [cité 4 févr 2025];180(10):1087-99. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378724006003>
38. Résumé des caractéristiques du produit - NOMANESIT 85 mg/500 mg comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67435682&typedoc=R>
39. Résumé des caractéristiques du produit - IBUPROFENE VIATRIS CONSEIL 400 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64594722&typedoc=R>
40. le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=ibuprofene [Internet]. [cité 18 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=ibuprofene>

41. Résumé des caractéristiques du produit - PARACETAMOL SANDOZ CONSEIL 500 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64207990&typedoc=R>
42. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 18 oct 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0233991.htm>
43. Résumé des caractéristiques du produit - IBUPROFENE VIATRIS CONSEIL 400 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64594722&typedoc=R>
44. Goldman RD, Meckler GD. Le sumatriptan intranasal pour la migraine chez les enfants. Can Fam Physician [Internet]. mai 2015 [cité 13 sept 2023];61(5):439-41. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4430060/>
45. ergot-derivatives-article-31-referral-dihydroergotoxine-annex-ii_fr.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ergot-derivatives-article-31-referral-dihydroergotoxine-annex-ii_fr.pdf
46. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0233991.htm>
47. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 24 mai 2025]. Recommandations Migraine. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/migraine-1478.html>
48. VIDAL [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Recommandations Migraine. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/migraine-1478.html>
49. ANTI – CGRP [Internet]. La voix des migraineux. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.lavoixdesmigraineux.fr/encore-dinfos-sur-la-migraine/nos-articles-sur-la-migraine/anti-cgrp/>
50. Le Botox pour traiter les migraines - La voix des migraineux [Internet]. 2022 [cité 27 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.lavoixdesmigraineux.fr/encore-dinfos-sur-la-migraine/nos-articles-sur-la-migraine/le-botox-pour-traiter-les-migraines/>
51. Haute Autorité de Santé - BOTOX 50 - 100 - 200 UNITES ALLERGAN (toxine botulinique type A) - Migraine chronique [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303898/fr/botox-50-100-200-unites-allergan-toxine-botulinique-type-a-migraine-chronique
52. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur:

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0277345.htm>

53. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0211984.htm>

54. ANSM [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Actualité - Topiramate : risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero et rappel des règles d'utilisation chez les femmes. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-risque-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-exposes-in-utero-et-rappel-des-regles-dutilisation-chez-les-femmes>

55. Résumé des caractéristiques du produit - TOPIRAMATE BGR 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61572507&typedoc=R>

56. Résumé des caractéristiques du produit - LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65892928&typedoc=R>

57. Résumé des caractéristiques du produit - SANMIGRAN 0,50 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65458611&typedoc=R>

58. Résumé des caractéristiques du produit - NOCERTONE 60 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69768949&typedoc=R>

59. [ajovy-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_fr.pdf

60. [aquipta-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 4 févr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_fr.pdf

61. [aquipta-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 4 févr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_fr.pdf

62. aquipta-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_fr.pdf
63. Résumé des caractéristiques du produit - CANDESARTAN EG 8 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60670980&typedoc=R>
64. Résumé des caractéristiques du produit - METOPROLOL ACCORD 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68743715&typedoc=R>
65. Youssef PE, Mack KJ. Episodic and chronic migraine in children. Dev Med Child Neurol [Internet]. 2020 [cité 5 sept 2023];62(1):34-41. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dmcn.14338>
66. ICHD3-traduction-française-VF-à-publier.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2019/06/ICHD3-traduction-fran%C3%A7aise-VF-%C3%A0-publier.pdf>
67. La migraine de l'enfant et de l'adolescent - La voix des migraineux [Internet]. 2021 [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.lavoixdesmigraineux.fr/migraine-enfant/la-migraine-de-lenfant/>
68. Notice patient - IBUPROFENE VIATRIS 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS sans sucre, suspension buvable édulcorée au maltitol et à la saccharine sodique - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61136221&typedoc=N>
69. ct031460.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031460.pdf>
70. Laëtitia LG. Médicaments antiémétiques dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements. 2022;
71. VIDAL [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Prévention secondaire de la migraine de l'enfant : quelle approche privilégier ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/20749-prevention-secondaire-de-la-migraine-de-l-enfant-quelle-approche-privilegier.html>
72. Cappy H, Lucas C, Catteau-Jonard S, Robin G. Migraine et contraception. Gynécologie Obstétrique Fertil [Internet]. mars 2015 [cité 8 août 2023];43(3):234-41. Disponible sur:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297958915000260>

73. Turankar T, Sorte A, Wanjari MB, Chakole S, Sawale S. Relation and Treatment Approach of Migraine in Pregnancy and Breastfeeding. *Cureus* [Internet]. [cité 22 janv 2024];15(3):e36828. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10147488/>
74. Purdue-Smithe AC, Stuart JJ, Farland LV, Kang JH, Harriott AM, Rich-Edwards JW, et al. Prepregnancy Migraine, Migraine Phenotype, and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Neurology* [Internet]. 4 avr 2023 [cité 22 janv 2024];100(14):e1464-73. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10104618/>
75. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. *JAMA Pediatr* [Internet]. 1 avr 2014 [cité 22 janv 2024];168(4):313-20. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4914>
76. CRAT L. Anti-migraineux – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/10980/>
77. VIDAL [Internet]. [cité 23 janv 2024]. SPEDIFEN 400 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/spedifen-400-mg-cp-pellic-21045.html>
78. VIDAL [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Doxylamine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/doxylamine-9646.html>
79. VIDAL [Internet]. [cité 24 janv 2024]. EMGALITY 120 mg sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/emgality-120-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-197347.html>
80. CRAT L. Anti-migraineux – Allaitement – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/10982/>
81. Parikh SK, Delbono MV, Silberstein SD. Managing migraine in pregnancy and breastfeeding. *Prog Brain Res*. 2020;255:275-309.
82. de Gaalon S. Migraine et hormones sexuelles féminines. *Douleurs Éval - Diagn - Trait* [Internet]. 1 déc 2022 [cité 28 janv 2024];23(6):219-27. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1624568722001093>
83. Inserm [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Ménopause · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/menopause/>
84. Trémollières F, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM,

- Duclos M, et al. Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi (Texte court). Gynécologie Obstétrique Fertilité Sénologie [Internet]. mai 2021 [cité 11 nov 2024];49(5):305-17. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468718921000593>
85. Ménopause : définition, symptômes et diagnostic [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/menopause/symptomes-diagnostic>
86. Riggins N, Ehrlich A. Episodic Migraine and Older Adults. Curr Pain Headache Rep [Internet]. 2022 [cité 27 nov 2024];26(4):331-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9007780/>
87. Ornello R, De Matteis E, Di Felice C, Caponnetto V, Pistoia F, Sacco S. Acute and Preventive Management of Migraine during Menstruation and Menopause. J Clin Med [Internet]. 24 mai 2021 [cité 11 nov 2024];10(11):2263. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/11/2263>
88. VIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Ibuprofène : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ibuprofene-1844.html>
89. VIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Codéine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/codeine-1039.html>
90. VIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2024]. PARACETAMOL TEVA 1 g cp. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/paracetamol-teva-1-g-cp-64682.html>
91. *Antiémétiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiemetiques-les-points-essentiels>
92. VIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Amitriptyline : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/amitriptyline-6678.html>
93. Ahmad SR, Rosendale N. Sex and Gender Considerations in Episodic Migraine. Curr Pain Headache Rep [Internet]. juill 2022 [cité 4 févr 2024];26(7):505-16. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s11916-022-01052-8>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : Guerin

Prénom : Olympe

Titre de la thèse : Migraine et vie génitale de la femme, que doit savoir le pharmacien ?

Mots-clés :

Migraine – Femme – Officine

Résumé : Ce travail est un tour d'horizon de la maladie migraineuse au plan épidémiologique, diagnostique et thérapeutique avec ensuite un focus particulier sur la vie génitale féminine et migraine. En fonction de l'âge d'une femme, la prise en charge de la migraine sera différente et le pharmacien doit avoir connaissance de cela. De plus, la migraine impacte fortement la qualité de vie des patients et qui ne sont pas tous suivis correctement. Le pharmacien aura un rôle primordial dans l'inscription ou la réinscription dans le circuit de soins du patient afin de s'assurer d'une prise en charge adaptée. Afin d'aider le pharmacien dans sa démarche nous avons conçu des posters d'aide à la prise en charge du patient migraineux.

Membres du jury :

Président : Pr DINE Thierry, Pu-Ph de pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique.

Directeur, conseiller de thèse : Dr LUCAS Christian, Neurologue. Praticien hospitalier.
Chef de service de la structure douleur chronique pour l'antenne Salengro CHRU Lille
Président de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées (SFEMC).

Assesseur(s) :

Dr LYAZID Nadia, Pharmacien BPDOM France oxygène région nord et pharmacienne adjointe en officine à temps partiel.

Dr VALQUE Hélène, Pharmacienne titulaire, Présidente de la CPTS du Grand Arras.