



**HAL**  
open science

## Migraine : de simples maux de têtes ?

Sacha Meimoun

► **To cite this version:**

Sacha Meimoun. Migraine : de simples maux de têtes ?. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02163576

**HAL Id: dumas-02163576**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02163576>**

Submitted on 24 Jun 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## **THESE**

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 18 JUIN 2019

par

**MEIMOUN Sacha**

Née le 19 Septembre 1993 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Migraine : de simples maux de têtes ?**

**Membres du jury :**

Président : Professeur PICCERELLE Philippe

Membres : Docteur BERTAUD Alexandrine  
Docteur TENOUDJI-COHEN Luna

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, M. Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

## A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

## ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

---

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

## *Remerciements*

A mes parents, cette réussite c'est la vôtre ! Depuis toujours vous me rendez la vie belle et facile, ces années de fac je n'ai eu à m'inquiéter de rien, vous m'avez mise dans les meilleures conditions pour réussir et j'ai conscience de ce privilège et de la chance que j'ai d'être votre fille ! Votre soutien et vos encouragements m'ont permis d'en arriver ici, vous m'avez inculqué les valeurs du travail et du mérite, vous avez su faire en sorte que même face à mes échecs je continue et j'espère vous rendre fière toute ma vie !

Elie, mon adorable, casse bonbon petit (plus si petit) frère ! Tout est beaucoup plus drôle et amusant avec toi. Tu as été aussi d'un soutien sans faille, j'ai hâte de tous les nouveaux articles que tu vas nous écrire et je te souhaite une belle et longue carrière de journaliste sportif, et bien sur une deuxième étoile sur le maillot ! A jamais les premiers ★

Je vous aime.

A tous mes grands-parents,

Mamy Ginette, je commencerais par toi, je n'ai pas besoin d'un jour particulier comme aujourd'hui pour penser à toi mais j'en profite pour te rendre hommage ;

Papy Robert, le roi des croisières ! Merci pour nos repas taboulé du midi et évidemment merci de me faire toujours autant rire avec toutes tes aventures plus folles les unes que les autres ! Pas tout le monde ne peut se vanter d'avoir un papy qui a fait le tour du monde !

Mamy Odette et papy Jacquie, ma vie à Marseille a commencer chez vous, merci de prendre soin de moi depuis toujours et encore plus pour les 2 années que j'ai passé chez vous où je reconnais ne pas toujours avoir été très facile à vivre, je n'y serais jamais arrivé toute seule !

A ma famille Marseillaise, depuis que je suis ici, vous avez tous été très prévenants avec moi.

Bernard et Carole, je sais que je peux compter sur vous à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit, merci d'avoir gérer la fameuse crise de la souris avec moi ! Aujourd'hui on en rigole mais sur le moment c'était le drame !!! hahaha

Marc et Patou, merci de m'avoir presque adoptée et de penser à moi tout le temps, j'adore être avec vous !

Tous mes cousins Meimoun, Merran, Abitbol, depuis quelques années on est rarement tous ensemble mais quand on arrive à l'être c'est toujours pour passer de bons moments, je garde en tête nos grandes tables de fêtes, et nos interminables parties de Pokémon, je vous aime tous !

Yona, mention spéciale, ma cousine, copine, consœur et maintenant mon associée le meilleur (et aussi peut-être un peu le pire des fois haha) reste à venir !

Jean-Charles et Danielle, c'est l'occasion de vous remercier pour tout ce que vous faites pour moi depuis ma naissance et d'être présents à chaque occasion. C'est très important pour moi.

Ma famille Cohen, mes oncles Pierre et Richard, Cat et Marie, bien que l'on ne se voie pas souvent, les rares occasions restent toujours de bons souvenirs.

Mes cousins Aurélie, Kevin et Raphael, j'ai toujours hâte qu'on se retrouve au moins le temps d'un week-end d'été dans la maison des Lecques.

A mes amies Sarah, Sacha, Elisa et Carla, qui grâce à quelques midis improvisés à la fac me sont devenus indispensables. Nous nous sommes mutuellement accompagnés et encouragés tout au long de nos études. Et j'ai hâte de tous les futurs grands moments à partager ensemble qui nous attendent !!! Je vous aime !

Romy, mon amie depuis toujours, je sais que toute ma vie je pourrais compter sur toi et toi sur moi. Et reviens un peu habiter ici, ça y est Paris ça fait loin !!!

Et à mes amies, présentes depuis le début, Leslie, Lisa, Mélanie on grandit ensemble depuis maintenant plus de 10 ans, on évolue chacune dans des voies différentes et pourtant on reste si proches, vous étiez là dans tous les moments importants, bons comme mauvais et j'espère être toujours là pour vous aussi. Je vous souhaite tout le bonheur du monde avec vos maris et futur mari, qu'on continue à avancer ensemble et à être présentes les unes pour les autres.

A notre team pharma, aux soirées au son le jeudi veille de TP, aux fiches échangés en catastrophe veille d'examen, je pense que sans vous ces 6 dernières années auraient été beaucoup moins drôles !

A mes amies en bombe de la pharmacie Sévigné, vous allez trop me manquer !! J'ai adoré travailler avec vous !

Et enfin cette dédicace est prête depuis 7ans, merci à GUIGEL et aux Achache sponsor officiel de bioC !! Ainsi que de m'avoir suivi et encouragé ces dernières années.

**Aux membres du jury ;**

Merci à vous M. PICCERELLE d'avoir accepté d'être présent aujourd'hui et de présider ce jury ;

Madame BERTAUD, je vous exprime toute ma gratitude pour avoir accepté d'encadrer ma thèse, ainsi que ma reconnaissance pour vos conseils avisés qui m'ont permis d'arriver à bout de ce travail ;

Madame TENOUDJI-COHEN, j'ai commencé ma formation à vos côtés, c'est donc tout naturellement que j'ai pensé à vous pour faire partie de mon jury de thèse et ainsi terminer mon cursus avec vous également. C'est un honneur et un vrai plaisir que vous soyez là. Alors un grand merci !

**« L'université n'entend donner aucune approbation,  
ni improbation aux opinions émises dans les thèses ;  
Ces opinions doivent être considérées comme  
propres à leurs auteurs. »**

# La migraine : De simples maux de têtes ?

<b>I- Généralités sur la migraine</b> .....	<b>11</b>
<b>1 Distinction des différentes céphalées</b> .....	<b>11</b>
1.1 Les céphalées primaires .....	11
a- La céphalée Migraineuse .....	11
b- L'Algie vasculaire de la face : .....	12
c- Céphalées de tension : .....	12
1.2 Les céphalées secondaires .....	12
<b>2 Epidémiologie de la migraine</b> .....	<b>14</b>
<b>3 Impacts de la migraine</b> .....	<b>14</b>
3.1 Impacts sociétal .....	14
3.2 Impacts individuel .....	15
<b>4 Les phases cliniques de la migraine</b> .....	<b>16</b>
4.1 Les symptômes prémonitoires (ou phase de prodrome) .....	16
4.2 L'aura .....	17
4.3 La phase douloureuse .....	17
4.4 La phase de résolution (ou phase de postdrome) .....	17
<b>5 Les différents types de migraines</b> .....	<b>18</b>
5.1 La migraine sans aura (code 1.1) .....	18
5.2 La migraine avec aura (code 1.2) .....	19
a- La migraine avec aura typique .....	20
b- La migraine avec aura du tronc cérébral .....	23
c- La migraine hémiplégique .....	23
d- La migraine rétinienne .....	25
5.3 La migraine chronique (code 1.3) .....	26
5.4 Complication de la migraine (code 1.4) .....	27

5.5	Migraine probable (code 1.5) .....	27
5.6	Syndromes épisodiques pouvant être associés à la migraine (code 1.6) .....	28
5.7	Cas particulier.....	28
a-	La migraine pédiatrique .....	28
b-	La femme enceinte .....	29
c-	Le sujet âgé.....	29
<b>6</b>	<b>Les facteurs déclenchants.....</b>	<b>30</b>
6.1	Les facteurs environnementaux .....	31
6.2	Les facteurs psychologiques : la contrariété, le stress ou à l'inverse les situations de détente brutale.....	31
6.3	Les facteurs hormonaux : règles, contraceptions orale.....	31
6.4	Les facteurs alimentaires .....	32
6.5	Les facteurs sensoriels .....	33
6.6	Les conditions de vie .....	33
<b>II-</b>	<b>Etiologie/physiopathologie de la crise migraineuse .....</b>	<b>35</b>
<b>1</b>	<b>Implication d'une composante génétique .....</b>	<b>35</b>
1.1	MHF de type 1 .....	35
1.2	MHF de type 2.....	36
1.3	La MHF de type 3.....	36
1.4	La MHF de type 4.....	36
<b>2</b>	<b>Dysfonctionnement du tronc cérébral.....</b>	<b>37</b>
2.1	Origine du prodrome .....	37
2.2	Variation des hormones sexuelles .....	37
<b>3</b>	<b>Mécanisme de l'aura migraineuse.....</b>	<b>38</b>
3.1	La dépression corticale envahissante (DCE) .....	38
3.2	Hypoperfusion cérébrale postérieure.....	39
<b>4</b>	<b>Mécanisme de la céphalée migraineuse.....</b>	<b>39</b>

4.1	Le système trigéminovasculaire : hypothèse physiopathogénique de la crise migraineuse.....	39
4.2	Rôle de la sérotonine ou 5hydroxy-tryptamine (5-HT).....	41
<b>III-</b>	<b>Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>43</b>
<b>1</b>	<b>Les traitements de la crise .....</b>	<b>43</b>
1.1	Les traitements médicamenteux non spécifiques .....	43
a-	Le paracétamol .....	43
b-	Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS.....	44
c-	L'aspirine .....	46
d-	Les antalgiques opiacées .....	47
1.2	Les traitements médicamenteux spécifiques .....	47
a-	Les dérivés de l'ergot de seigle .....	48
b-	Les triptans .....	51
	Le sumatriptan (IMIGRANE <sup>®</sup> , IMIJECT <sup>®</sup> ) .....	52
	L'almotriptan (ALMOGRAN <sup>®</sup> ) .....	52
	L'élétriptan (RELMAX <sup>®</sup> ) .....	52
	Le frovatriptan (ISIMIG <sup>®</sup> , TIGREAT <sup>®</sup> ).....	53
	Le naratriptan (NARAMIG <sup>®</sup> ).....	53
	Le rizatriptan (MAXALT <sup>®</sup> , MAXALTLYO <sup>®</sup> ) .....	53
	Le zolmitriptan (ZOMIG <sup>®</sup> , ZOMIGORO <sup>®</sup> ).....	53
1.3	Stratégie thérapeutique de la crise migraineuse .....	59
<b>2</b>	<b>Les traitements de fond .....</b>	<b>60</b>
2.1	Décision de la mise en place d'un traitement de fond.....	60
2.2	Les molécules disponibles .....	60
2.3	Choix du traitement de fond .....	68
2.4	Règles d'utilisation d'un traitement de fond .....	69
<b>3</b>	<b>Traitements non médicamenteux .....</b>	<b>71</b>

3.1	Relaxation.....	71
3.2	Rétrocontrôle (ou biofeedabck).....	72
3.3	Thérapie de gestion du stress.....	72
3.4	L'aromathérapie.....	73
3.5	La phytothérapie.....	74
3.6	L'homéopathie.....	74
3.7	L'oligothérapie.....	76
<b>IV-</b>	<b>Le rôle du pharmacien d'officine.....</b>	<b>77</b>
<b>1</b>	<b>Distinguer la migraine des autres céphalées.....</b>	<b>77</b>
<b>2</b>	<b>Rôle de dépistage.....</b>	<b>77</b>
<b>3</b>	<b>Cas de comptoir.....</b>	<b>78</b>
3.1	Les patients céphalalgiques.....	78
3.2	Les patients migraineux.....	80
3.3	Associations médicamenteuses contres indiquées.....	82
3.4	Cas particulier.....	83
a-	Cas de la femme enceinte migraineuse.....	83
b-	Cas de la femme allaitante migraineuse.....	84
<b>4</b>	<b>Les habitudes de vie antimigraineuse.....</b>	<b>85</b>
4.1	Le sommeil.....	85
4.2	L'alimentation.....	85
4.3	Les facteurs émotionnels.....	86
4.4	Pratiquer une activité physique.....	86
<b>5</b>	<b>Tenue d'un calendrier/agenda de crise.....</b>	<b>87</b>
<b>6</b>	<b>Exemple d'une application sur smartphone : MigraineBuddy®.....</b>	<b>91</b>
	<b>Conclusion.....</b>	<b>94</b>

## Annexes

<b>Tableau 1</b> : Diagnostic différentiel entre les différentes céphalées primaire .....	13
<b>Tableau 2</b> : Echelle MIDAS ( Migraine Disability Assesement).....	15
<b>Tableau 3</b> : Corrélation entre les aliments et les molécules incriminés dans la pathologie migraineuse .....	32
<b>Tableau 4</b> : Rappel des différents facteurs déclenchants .....	34
<b>Tableau 5</b> : posologies, effets indésirables et contre-indications des dérivés ergotés .....	50
<b>Tableau 6</b> : principales caractéristiques pharmacocinétiques des triptans .....	54
<b>Tableau 7</b> : Posologies, effets indésirables et contre-indications des triptans .....	57
<b>Tableau 8</b> : Posologies, effets indésirables et contre-indications des traitements de fond de la migraine ayant obtenu l'AMM en France .....	67
<b>Tableau 9</b> : Rappel des posologies chez l'adulte et chez l'enfant du paracétamol, de l'ibuprofène et de l'aspirine .....	80
<b>Figure 1</b> : Place de la migraine parmi les céphalées .....	11
<b>Figure 2</b> : Modèle de Convergence : Description de la migraine comme un évènement clinique avec un début, un milieu et une fin .....	16
<b>Figure 3</b> : Différentes phases du scotome scintillant depuis son apparition jusqu'à l'apogée de son développement dessiné en 1890 par Joseph François Félix BABINSKI .....	21
<b>Figure 4</b> : En 1941, Lashley étudie son aura et dessine son propre scotome .....	21
<b>Figure 5</b> : Pourcentage des patients répondant par oui ou non pour chaque facteur. La catégorie hormonale est réservée aux femmes .....	30
<b>Figure 6</b> : Schéma d'activation du système trigémino-vasculaire .....	40
<b>Figure 7</b> : Point d'impact des médicaments de la crise migraineuse.....	58

## Introduction

Nous avons presque tous eu un jour mal à la tête. Heureusement tous nos maux de têtes ne sont pas des migraines, car celle-ci est une maladie **plus douloureuse** et bien **plus invalidante** que de simples maux de têtes. Elle est parfois même encore **mal considérée alors qu'il s'agit d'un trouble chronique, réel, parfois d'origine héréditaire, qui peut aussi atteindre les enfants.**

Arétée de Cappadoce, médecin de l'antiquité Romaine en 30 à 90 après JC est le premier à cerner le caractère **unilatéral** de la céphalée migraineuse et à insister sur la présence concomitante de **nausées** et de **vomissements** ainsi que son caractère **périodique**.

Puis en 161 après JC, c'est Galien qui après de nombreuses observations proposera le terme d'**hémicrânie** qui par contraction deviendra **migraine**.

Bien que l'on trouve des descriptions de cette affection tout au long de l'histoire de l'humanité, puisqu'on la trouve décrite dans des livres de santé de l'Ancienne Chine et de l'Egypte ainsi que dans le papyrus Ebert dès 1700 avant JC, c'est en **1962** que la fédération mondiale de neurologie proposera une **première définition** distinguant les **migraines** et les maux de têtes confondus jusque-là.

L'élaboration des critères de diagnostic de la migraine établi par l'IHS (International Headache Society) dont la dernière révision (ICHD-3 $\beta$ ) date de 2013 a constitué une étape décisive dans la connaissance clinique de cette affection.

On désigne sous le terme de migraine un syndrome particulier dominé par des **crises céphalalgiques pulsatiles** d'origine vasomotrice, spontanément résolutive, qui peuvent être accompagnées de **vomissements**, de **photophobie** et/ou de **phonophobie**.

C'est la plus fréquente des céphalées primaires. On estime qu'1 patient sur 10 environ consulte un médecin pour des céphalées et que **10 à 15%** de la population mondiale souffre de migraine avec une prédominance **féminine**. Cette forte prévalence banalise l'importante **altération de la qualité de vie** et du **handicap** que représente la migraine pour les patients.

C'est la **répétition de ses crises** qui conditionnent le handicap.

**La complexité de sa physiopathologie n'est pas encore parfaitement comprise.**

Ce travail a pour but de mieux faire comprendre la maladie migraineuse.

Ainsi après avoir défini la migraine et ses différentes formes selon la classification de l'IHS, nous explorerons les hypothèses émises sur la physiopathologie du déclenchement de la crise et les différents traitements disponibles à ce jour. Enfin, nous verrons comment nous, pharmaciens d'officine, pouvons participer à l'éducation thérapeutique des patients migraineux.

## I- Généralités sur la migraine

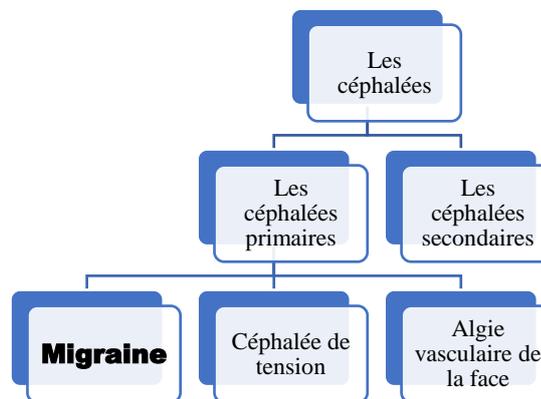
Le mot migraine est une contraction du mot « hémicrânie ».

Selon la International Headache Society (IHS), la migraine est classée dans les troubles neurologiques caractérisés par des crises intermittentes de céphalée précédée ou non d'un ensemble de symptômes neurologiques appelés aura (1).

Il est primordial de bien comprendre que **tous les maux de têtes ne sont pas des migraines**. L'IHS fait bien la différence entre les différentes céphalées. Après avoir bien différencié la migraine des autres céphalées, nous détaillerons les différents types de migraines selon les derniers critères établis (ICHD-3 $\beta$ ) par l'IHS.

### 1 Distinction des différentes céphalées

Il existe différentes céphalées, on distingue les céphalées **primaires** dont font partie la céphalée migraineuse, la céphalée de tension et l'algie vasculaire de la face des céphalées **secondaires**. La distinction est primordiale puisque la prise en charge du patient en dépend.



**Figure 1** : Place de la migraine parmi les céphalées

#### 1.1 Les céphalées primaires

##### a- La céphalée Migraineuse

La céphalée migraineuse a une prédominance **féminine**, elle évolue par crises qui peuvent durer quelques heures à quelques jours, elle est le plus souvent **unilatérale** affectant la moitié de la tête (**fronto-orbito-temporale**) et elle est ressentie comme **pulsatile**. Cette céphalée d'intensité modérée à sévère est souvent majorée par les efforts physiques de routine et elle

est associée à d'autres symptômes au premier rang comme des nausées voir des vomissements et une hyperesthésie sensorielle se traduisant par une intolérance aux bruits et à la lumière (2).

#### **b- L'Algie vasculaire de la face :**

Elle est 4 fois plus fréquente chez l'**homme**, la douleur est **unilatérale, orbitaire, supra-orbitaire ou temporale**. Une crise dure de 15 à 180 minutes ; les crises surviennent par fréquence de 1 à 8 par jours pendant plusieurs semaines (voir mois) entrecoupés de période de rémission de plusieurs mois (voir années). On observe une **agitation motrice typique** (lion en cage). Attention, la douleur est si **violente** que parfois le patient veut « en finir », une surveillance accrue est donc nécessaire.

#### **c- Céphalées de tension :**

La douleur est de type « **compression/étau** » d'intensité **légère à modérée**. La crise dure entre 30 minutes et 7 jours, peut être améliorée par un effort physique et ne présente pratiquement pas de signes d'accompagnement ou parfois une intolérance au bruit. Au-delà de ces différences cliniques, la distinction entre une céphalée de tension et une migraine peut être difficile.

### **1.2 Les céphalées secondaires**

Selon l'ISH (2004), les céphalées secondaires sont attribuées à (un ou une)

- traumatisme crânien et/ou cervical
- affection vasculaire crânienne ou cervicale
- affection intracrânienne non vasculaire
- prise ou retrait d'une substance
- infection
- anomalie de l'homéostasie
- anomalie du crâne, du cou, des yeux, des oreilles, du nez, des sinus, des dents de la bouche ou d'autres structures faciales ou crâniennes
- affection psychiatrique.

	<b>Migraine</b>	<b>Algie vasculaire de la face</b>	<b>Céphalée de tension</b>
<b>Sex ratio</b>	1 homme pour 3 femmes	1 femme pour 5 hommes	Egalité homme/femme
<b>Siège</b>	<b>Unilatéral</b>	<b>Strictement unilatéral, sous orbitaire ou retro orbitaire</b>	<b>Bilatéral</b>
<b>Durée</b>	4 à 72heures	15 à 180 minutes	30 minutes à 7 jours
<b>Signés d'accompagnement</b>	<b>Photophobie et/ou phonophobie</b>	Possible	Rare (ou intolérance au bruit)
<b>Intensité</b>	Modérée à sévère	<b>Sévère à très sévère</b>	Légère à modérée
<b>Type</b>	Pulsatile le plus souvent	Broiement / Arrachement	Compression / étou
<b>Impact de l'effort physique</b>	<b>Aggravation</b>	Aucune activité physique possible	Pas d'aggravation

**Tableau 1** : Diagnostic différentiel entre les différentes céphalées primaire

## 2 Epidémiologie de la migraine

Avec une prévalence proche de **15 %**, soit 7 millions de Français, la migraine est une des affections neurologiques les plus fréquentes. D'après le collège des enseignants de neurologie (CEN) la migraine est trois fois plus fréquente chez la **femme** que chez l'homme et touche 5 à 10 % des enfants, sans différence entre les deux sexes avant la puberté. Les crises peuvent débuter à tout âge, mais 90 % débutent avant 40 ans.

Il est important d'insister sur le fait que n'importe quel sujet peut faire une crise de migraine pour peu qu'il soit dans un environnement défavorable, mais que la **maladie migraineuse** est définie par la **répétition des crises** chez des sujets qui sont particulièrement **vulnérables** et sensibles à de nombreux **facteurs déclenchants** (2).

## 3 Impacts de la migraine

Les symptômes de la migraine rendent **pénibles** toutes activités et obligent souvent les patients à s'allonger dans le noir.

Les conséquences varient généralement en fonction de l'intensité de la douleur, de la durée et de la fréquence des crises et des vomissements associés (3).

### 3.1 Impacts sociétal

Le coût annuel global de la migraine en France a pu être estimé à 1 milliard de coûts « directs » pour une population de 7 millions de migraineux. Concernant les coûts indirects, peu de données françaises sont disponibles en terme de montant financier mais, à partir d'une modélisation utilisant l'évaluation des coûts de friction (évaluation du temps de travail perdu qu'il faut ensuite rattraper), il a pu être estimé que la migraine était responsable de la **perte de 15 millions de jours de travail** chaque année en France. Allant dans le même sens que ces données, le coût global de la migraine en Europe a pu être estimé à **579 euros par migraineux**, ce montant se répartissant en 10 % pour les coûts « directs » et 90 % pour les coûts « indirects » (4).

### 3.2 Impacts individuel

Une étude épidémiologique, publiée en 1999, a établi que 300 000 adultes américains restent couchés chaque jour dû à la survenue d'une crise migraineuse. Cet impact peut être plus précisément évalué à l'aide de diverses échelles, dont l'échelle **MIDAS (Migraine Disability Assesement)** qui mesure **la perte de productivité en nombre de jours sur un trimestre** et considère de façon cumulée les trois grands domaines de productivité à savoir la vie **professionnelle**, la vie **domestique** et la vie **relationnelle** (5).

		JOURS
1	Combien de jours avez-vous manqué le travail (ou l'école) ?	
2	Pendant combien d'autres jours avez-vous eu une productivité de travail réduite de plus de 50% ?	
3	Pendant combien de jours n'avez-vous pas pu faire vos activités ménagères habituelles ?	
4	Pendant combien de jours votre productivité en tâches ménagères était réduite de plus de 50% ?	
5	Pendant combien de jours avez-vous manqué à vos activités familiales, sociales ou de loisirs ?	

**Tableau 2 :** Echelle MIDAS ( Migraine Disability Assesement)

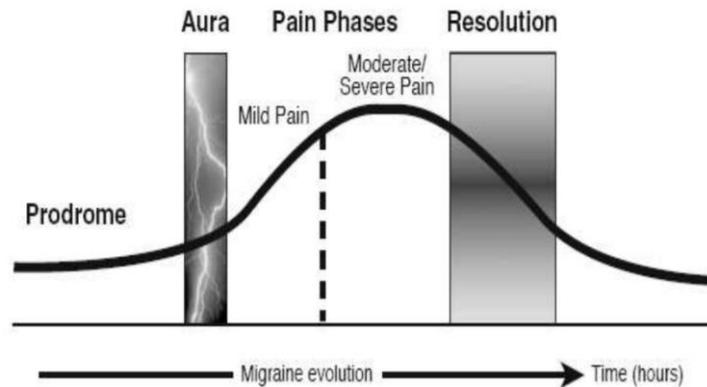
Cette échelle permet ainsi de considérer 4 grades croissants de perte de productivité :

- grade **I**, lorsque cette perte est de moins de **6** j/trimestre ;
- grade **II**, lorsque cette perte est entre **6** et **10** j/trimestre ;
- grade **III**, lorsque cette perte est entre **11** et **20** j/trimestre ;
- grade **IV**, lorsque cette perte est supérieure à **20** j/trimestre.

Une récente étude a montré que 22 % des migraineux français ayant une migraine active (soit au moins une crise dans le dernier trimestre) appartiennent aux groupes III et IV. Cette perte de productivité entraîne également une **perte de la qualité de vie** qui s'exprime pendant les épisodes céphalalgiques mais également entre ces épisodes par l'apparition de conduites d'évitement liées à une appréhension de leur survenue. (4) En dehors des crises, le patient migraineux évite les situations déclenchantes ainsi que les facteurs favorisants qu'il a identifiés. Ces conduites d'évitements altèrent sa qualité de vie : soirée chez des amis gâchée, spectacle annulé...(3)

## 4 Les phases cliniques de la migraine

Le schéma ci-dessous représente le schéma classique de l'évolution de l'intensité de la douleur au cours de la crise. La migraine évolue généralement en **phases bien distinctes** : le **prodrome**, l'**aura**, la **phase de douleur** et enfin la **phase de récupération** ; toutefois chez un même sujet et pour une crise individuelle, certaines phases peuvent être absentes.



**Figure 2 :** *Modèle de Convergence : Description de la migraine comme un évènement clinique avec un début, un milieu et une fin*

La forme de la courbe (le profil de l'épisode migraineux) varie d'un individu à l'autre mais aussi d'un épisode à l'autre. Dans ce modèle il s'agit d'une migraine avec aura, mais le schéma reste le même sans aura.

### 4.1 Les symptômes prémonitoires (ou phase de prodrome)

Des symptômes prémonitoires peuvent commencer des **heures** ou **1 jour** ou **2** avant les autres symptômes de la crise de migraine (avec ou sans aura) chez environ 15 % des patients, sous forme :

- **d'asthénie** ;
- de symptômes **neurologiques** ; somnolence, bâillements, difficulté à trouver les bons mots, intolérance à la lumière ou aux sons, difficulté à fixer le regard ;
- de symptômes **digestifs** : nausée légère, envie d'aliments particuliers, constipation, dédain de nourriture ;
- de **changement d'humeur** : irritabilité, tendance dépressive ou au contraire sentiment d'euphorie ;
- de **changement dans l'équilibre des liquides** : soif, miction plus fréquente ou rétention d'eau (6).

Le prodrome lorsqu'il est présent **dure 8 à 10 heures** et peut s'avérer difficile à identifier.

Ces symptômes prémonitoires orienteraient vers un dysfonctionnement hypothalamique initial lors de la crise de migraine.

#### 4.2 L'aura

Seulement 20 à 30% de tous les accès migraineux sont accompagnés d'une aura. L'aura est caractéristique, c'est une **manifestation neurologique** précédant ou accompagnant la phase douloureuse de la migraine et dure **de 5 à 60minutes**. Il existe plusieurs types d'auras typique (sensitive, aphasique, motrice) ou atypiques.

#### 4.3 La phase douloureuse

La phase **céphalalgique** à proprement parler se caractérise par des douleurs uniquement ou principalement unilatéral, modéré ou sévère souvent aggravé par un effort physique. Elle peut débuter à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit et dure **jusqu'à 72 heures** en l'absence de traitement. Le mouvement aggrave la douleur et celle-ci est très **intense** nécessitant de **s'allonger** ou **s'asseoir** sans bouger. Les symptômes les plus courants dans cette phase sont les **nausées**, les **vomissements**, et la **sensibilité aux sons (phonophobie)**, aux **odeurs** et/ou à la **lumière (photophobie)**. Quelques fois, ces symptômes sont plus compliqué à gérer pour les patients que la céphalée elle-même. C'est pendant cette phase, dès l'apparition d'une douleur même légère que **les médicaments de la crise doivent être pris**.

#### 4.4 La phase de résolution (ou phase de postdrome)

Même en l'absence de traitement, la crise prends fin naturellement chez la majorité des patients par des **mécanismes encore inconnus**. Elle peut s'accompagner d'une hyperexcitabilité, photophobie, allodynie, fatigue mentale, perte d'attention, ou encore de difficultés de mémorisation. La récupération peut ne pas être totale entre les épisodes (transition entre migraine épisodique et migraine chronique).

## 5 Les différents types de migraines

L'élaboration des critères de diagnostic de la migraine par l'IHS a constitué une étape décisive dans la connaissance clinique de cette affection. Ainsi, selon l'ICHD-3B, les formes de la migraine sont développées en 6 identités :

- *la migraine sans aura (code 1.1)*
- *la migraine avec aura (code 1.2)*
- *la migraine chronique (code 1.3)*
- *les complications de la migraine (code 1.4)*
- *la migraine probable (code 1.5)*
- *les syndromes épisodiques pouvant être associés à la migraine (code 1.6)*

Deux grandes formes dominent ce tableau, la migraine **sans aura** et celle avec **aura typique**.

**5.1 La migraine sans aura (code 1.1)** C'est la plus **fréquente** (80 à 90% des cas), la céphalée dure entre 4 et 72 heures et se met en place **progressivement** et non de manière explosive. La douleur peut se manifester à n'importe quel moment de la journée ou de la nuit jusqu'à réveiller le patient de par son intensité. La survenue de **5** crises est nécessaire pour porter le diagnostic de migraine.

La céphalée est habituellement **unilatérale** et **frontotemporale** et son intensité varie d'une crise à l'autre. On observe quand même que 3 patients sur 4 présentent une douleur sévère perçue entre 7 et 8 sur une échelle de 0 à 10. Le caractère **pulsatile** est typique mais n'apparaît parfois qu'à l'effort ou à l'acmé de la crise. La céphalée est aggravée par des mouvements même minime et diminuée par le repos, 1 patient sur 3 doit arrêter son activité et s'aliter.

90% des crises sont accompagnées par des **nausées**, les vomissements sont plus rares mais aggravent la crise puisqu'ils nuisent à l'absorption des médicaments. La plupart des patients présentent une **photophobie** et une **phonophobie** d'où le besoin pour le patient de se retirer dans une pièce calme et sombre pour récupérer.

Plus rarement, les crises de migraines peuvent être associées à des signes **dysautonomiques** et des symptômes cutanés d'**allodynie**, c'est-à-dire la perception douloureuse d'un stimuli qui ne l'est pas.

*Critères de diagnostic de la migraine sans aura (ICHD-3β: 1.1)*

- A. Au moins cinq crises répondant aux critères B à D.
- B. Des crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement).
- C. Des céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :
  - unilatérale ;
  - pulsatile ;
  - d'intensité modérée ou sévère ;
  - aggravée par / ou provoquant l'évitement d'activités physiques de routine, (montée ou descente d'escaliers).
- D. Durant les céphalées au moins l'un des caractères suivants :
  - nausée et/ou vomissement ;
  - photophobie et phonophobie.
- E. Pas de meilleure définition par un diagnostic de l'ICHD-3β.

Si tous les critères sont présents, il s'agit d'une migraine sans aura au **sens strict** du terme. Si l'un des critères n'est pas rempli en totalité, il s'agit d'une migraine sans aura **probable**. L'examen clinique doit être normal entre les crises. En cas de doute, un désordre organique doit être éliminé par les investigations complémentaires appropriées (7).

## 5.2 La migraine avec aura (code 1.2)

10 à 20% des crises de migraine s'accompagnent d'une aura. Pour porter le diagnostic d'aura migraineuse le patient doit avoir présenté **au moins 2 épisodes**.

L'aura est définie comme un ou plusieurs troubles neurologiques focal réversibles qui surviennent avant le mal à la tête, se développent de manière progressive, durent quelques minutes et dont l'expression est variable selon la zone cérébrale (7).

*Critères de diagnostic de la migraine avec aura (ICHD-3b : 1.2)*

- A. Au moins deux crises remplissant les critères B et C.
- B. Un ou plusieurs symptômes d'aura entièrement régressifs suivants : visuel, sensitif, touchant la parole et/ou langage, moteur, du tronc cérébral, rétinien.
- C. Au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :
- au moins 1 des symptômes de l'aura se développe progressivement sur  $\geq 5$  minutes et/ ou 2 symptômes ou plus surviennent de manière successive ;
  - chaque symptôme individuel de l'aura dure entre 5 et 60 minutes ;
  - au moins 1 des symptômes de l'aura est unilatéral ;
  - l'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 minutes par une céphalée.
- D. Pas de meilleurs critères diagnostics dans l'ICHD-3 $\beta$  et un accident ischémique transitoire a été éliminé.

Les crises surviennent chez des sujets ayant une **susceptibilité génétique** et exposés à des **facteurs environnementaux**. Certains patients n'ont que des crises de migraine sans aura, d'autres que des crises de migraine avec aura, et d'autres ont les deux (8).

La classification ICHD-3 $\beta$  distingue **quatre formes cliniques de migraine avec aura** :

- *La migraine avec aura typique (code 1.2.1)*
- *La migraine avec aura du tronc cérébral (code 1.2.2)*
- *La migraine hémiplégique (code 1.2.3)*
- *La migraine rétinienne (code 1.2.4)*

**a- La migraine avec aura typique**

L'aura typique peut être suivie d'une céphalée migraineuse, d'une céphalée non migraineuse et enfin d'aucune céphalée (7).

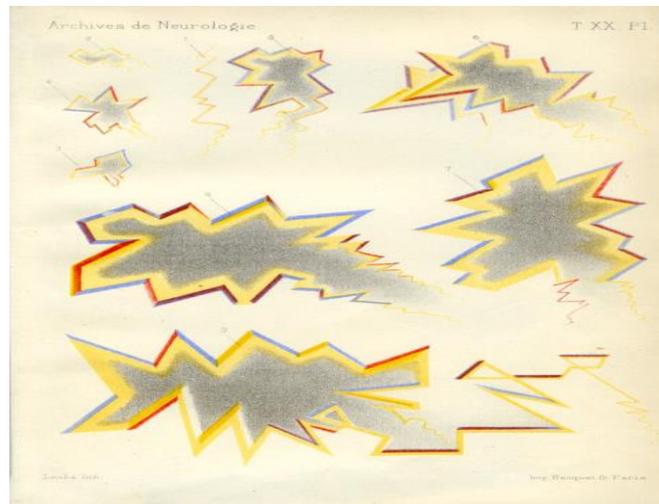
Il existe plusieurs types d'aura typique :

***Les auras visuelles***

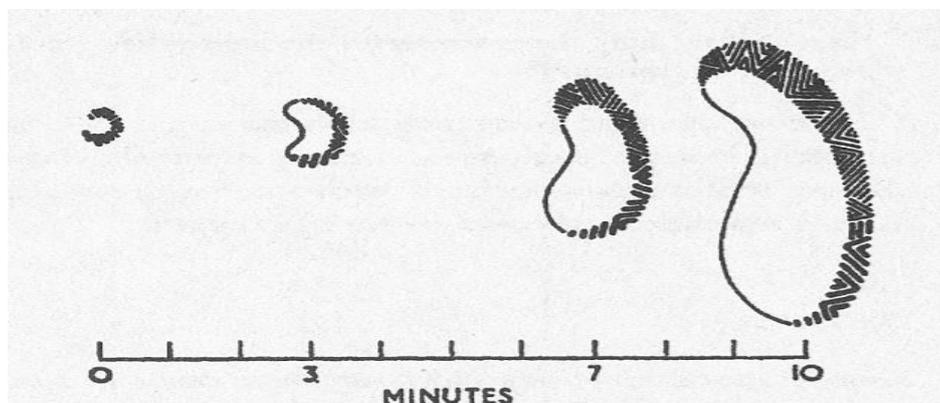
Environ 99 % des auras s'accompagnent de phénomènes visuels, et celles-ci sont purement visuelles dans 65 % des cas. Les auras visuelles sont protéiformes, avec une forte variation inter- et intra-individuelle en termes de fréquence, durée, et contenus (9).

Elles se manifestent par des symptômes positifs comme des tâches, lignes, points lumineux, brillants, blancs, rarement colorés ou par des symptômes négatifs à type de vision floue, voire d'amputation du champ visuel.

L'aura visuelle typique est largement dominée par le **scotome scintillant** qui se caractérise par une zone aveugle bordée d'un arc scintillant, formé de lignes brisées continues. Fait totalement spécifique du scotome migraineux, celui-ci est au début tout petit et près du point de fixation central, puis va progressivement se développer vers la périphérie du champ visuel pour envahir en 10 à 30 minutes la totalité de l'hémichamp visuel (10). Ces symptômes persistent à la fermeture des yeux. A la fin de l'aura, le scotome disparaît progressivement en sens inverse de sa formation.



**Figure 3 :** *Différentes phases du scotome scintillant depuis son apparition jusqu'à l'apogée de son développement dessiné en 1890 par Joseph François Félix BABINSKI (11)*



**Figure 4 :** *En 1941, Lashley étudie son aura et dessine son propre scotome*

On parle également de **phosphènes** : ce sont des tâches lumineuses scintillantes noires et blanches, plus rarement colorées, à type de flashes, de zébrures, d'étoiles, se transformant parfois en scotome.

Ils existent d'autres troubles visuels qui peuvent être déficitaires, sans scintillement qui se traduisent par une vision floue comme à travers un verre ou un écran : le déficit visuel n'est pas total. Très rarement, les objets paraissent encerclés d'un liseré lumineux ou animés de mouvements, on parle de **polyopsie**.

### *Les auras sensitives*

Elles correspondent à des phénomènes sensitifs à type de **fourmillements, picotements, engourdissements** débutant à la main (ou parfois même d'un seul doigt) puis s'étendent à l'avant-bras jusqu'à l'hémiface homolatérale avec une prédominance sur le contour des lèvres, la joue et la langue. L'extension est atteinte en une dizaine de minute.

### *Les auras aphasiques*

Elles se manifestent par des troubles du langage à type de **manque de mot**, c'est-à-dire que le patient comprend bien ce qu'on lui dit, mais n'arrive pas à l'exprimer avec les bons mots. Les troubles du langage souvent difficiles à classer (paraphasie isolé, trouble de la lecture, dysarthrie) et sont souvent associés aux troubles visuels et sensitifs.

#### *Critères de diagnostic de la migraine avec aura typique (ICHD-3 $\beta$ : 1.2.1)*

- A. Au moins deux crises remplissant les critères B et C.
- B. L'aura consiste en des symptômes visuels, sensitifs, et/ou de la parole /du langage, chacun totalement réversible mais sans symptôme moteur, du tronc cérébral ou rétinien.
- C. Au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :
  - au moins 1 des symptômes de l'aura se développe graduellement sur  $\geq 5$  minutes et/ou 2 des symptômes ou plus surviennent successivement ;
  - chaque symptôme individuel d'aura dure de 5 à 60 minutes ;
  - au moins 1 des symptômes de l'aura est unilatéral ;
  - l'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 minutes par une céphalée.
- D. Pas de meilleurs critères diagnostiques dans la classification ICHD-3 $\beta$  et un AIT a été exclu.

## b- La migraine avec aura du tronc cérébral

Dans cette forme clinique, autrefois appelée « migraine du tronc basilaire » les symptômes de l'aura ont une origine située clairement au niveau du **tronc cérébral** mais **sans déficit moteur**. Les symptômes visuels et sensitifs de la migraine du tronc cérébral se différencient de l'aura typique par leur caractère bilatéral (paresthésies des 4 membres, perturbations des 2 hémichamps visuels). D'autres symptômes d'aura typiques s'ajoutent aux symptômes du tronc cérébral durant la plupart des crises (7).

*Critères de diagnostic d'une migraine avec aura du tronc cérébral (ICHD-3β: 1.2.2) :*

- A. Au moins deux crises remplissant les critères B-D.
- B. Aura consistant en symptômes visuels, sensitifs et/ou de la parole/langage, chacun totalement réversible mais sans symptômes moteurs ou rétiniens.
- C. Au moins deux des symptômes suivants du tronc cérébral :
  - dysarthrie, vertiges, acouphènes, hypoacousie , diplopie, ataxie, niveau de conscience abaissé.
- D. Au moins deux des caractéristiques suivantes :
  - au moins 1 symptôme de l'aura s'étend graduellement sur  $\geq 5$  minutes et/ou 2 ou plus des symptômes arrivent successivement ;
  - chaque symptôme individuel de l'aura dure entre 5 et 60 minutes ;
  - au moins 1 des symptômes de l'aura est unilatéral ;
  - l'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 minutes par une céphalée.
- E. Pas de meilleurs critères diagnostiques dans l'ICHD-3β et un AIT a été éliminé.

## c- La migraine hémiplegique

Elle se caractérise par la survenue au cours de l'aura d'un **déficit moteur d'un hémicorps** allant d'une simple lourdeur à un déficit total pouvant persister pendant 72 heures qui sont associés aux autres signes de l'aura typiques le plus souvent unilatéraux , d'installation progressive sur plus de 5 minutes durant au maximum 1 heure et totalement **réversibles** (7).

*Critères de diagnostic d'une migraine hémiplégique (ICHD-3β : 1.2.3) :*

- A. Au moins deux crises remplissant les critères B et C.
- B. Aura consistant en deux des signes suivants :
  - une faiblesse motrice totalement réversible ;
  - des symptômes visuels, sensitifs et/ou parole/langage totalement réversible.
- C. Au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :
  - au moins 1 des symptômes de l'aura s'étend graduellement sur  $\geq 5$  minutes et/ou deux de symptômes ou plus surviennent en succession ;
  - chaque symptôme individuel de l'aura non motrice dure entre 5 et 60 minutes et les symptômes moteurs durent moins de 72 heures ;
  - au moins 1 des symptômes de l'aura est unilatéral ;
  - l'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 minutes par une céphalée.
- D. Pas de meilleur diagnostic dans la classification ICHD-3β et une ischémie transitoire et un AVC ont été exclus

Il existe deux types de migraine hémiplégique :

⇒ *La migraine hémiplégique familiale (MHF),*

C'est une affection autosomique dominante dont il existe 3 types génétiques identifiés et d'autres types pour lesquels l'identification d'autres loci est en attente et où au **moins un des apparentés du 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> degré présente la même affection**. Dans ce type de migraine, l'aura comporte en plus des signes typiques de l'aura (visuels, sensitifs, aphasiques) un déficit moteur pouvant durer de quelques jours à quelques semaines sans séquelle. Les premières crises surviennent généralement dans l'enfance ou l'adolescence.

Sur le plan clinique de la MHF :

- s'associent fréquemment des symptômes de **l'aura du tronc cérébral** qui durent volontiers plusieurs heures;
- une **céphalée** est pratiquement toujours présente, elle s'installe généralement pendant ou après l'aura et ressemble à celle d'une crise de migraine sans aura.
- dans 50 à 70% des crises on retrouve des **symptômes basilaires** : trouble de la conscience, confusion, ataxie, vertige, baisse de l'audition;
- les crises de MHF peuvent être déclenchées par des traumatismes crâniens modérés, un stress ou un effort physique (12)

- dans approximativement 50 % des familles MFH, une ataxie cérébelleuse progressive (trouble de la coordination des mouvements volontaires avec conservation de la force musculaire) chronique survient indépendamment des crises de migraine (7).

Parfois des crises sévères peuvent survenir avec une aura prolongée, confusion, hallucination, fièvre, signes méningées trouble de la conscience allant même jusqu'au coma aréactif et parfois des crises comitiales (12).

⇒ ***La migraine hémiplegique sporadique***

Dans la migraine hémiplegique sporadique, la prévalence et le tableau sont identiques à celui de la migraine hémiplegique familiale sauf qu'il n'y a **pas d'antécédents familiaux**.

#### **d- La migraine rétinienne**

La migraine rétinienne réalise un **trouble visuel monoculaire**, évoluant par crises répétées, comportant des scintillements, un scotome ou une cécité, associé à une céphalée migraineuse. La migraine rétinienne est une cause extrêmement rare de déficit transitoire monoculaire. Le caractère monoculaire ne peut être affirmé que si le sujet a pensé à fermer un œil puis l'autre ou s'il a pu être examiné en crise. En dehors des crises, l'examen ophtalmologique se révèle normal (7).

*Critères de diagnostic d'une migraine rétinienne (ICHD-3β : 1.2.4) :*

- A. Au moins deux crises remplissant les critères B et C.
- B. L'aura consiste en des phénomènes visuels positifs et/ou négatifs (c'est-à-dire : scintillements, scotome ou cécité) monoculaires, totalement réversibles, confirmés durant la crise par 1 ou les 2 éléments suivants :
  - l'examen clinique du champ visuel ;
  - le dessin du patient (exécuté après indications claires) d'un déficit du champ visuel monoculaire.
- C. Au moins deux des trois caractéristiques suivantes :
  - l'aura s'étend graduellement sur  $\geq 5$  minutes ;
  - le symptôme de l'aura dure 5 à 60 minutes ;
  - l'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 minutes par une céphalée.
- D. Pas de meilleur diagnostic dans ICHD-3β.

### 5.3 La migraine chronique (code 1. 3)

Elle concerne la population de **patient migraineux confirmé**, c'est-à-dire qui a déjà présenté au moins 5 crises typiques de migraine avec ou sans aura. Une migraine est dite chronique lorsque le patient souffre de céphalées survenant pendant **15 jours ou plus par mois**, depuis **plus de 3 mois**.

Les caractéristiques de la céphalée peuvent changer d'un jour à l'autre voir le même jour. Chez certains patient la fréquence des crises est d'emblée élevé mais pour la majorité de patients il s'agit d'un long processus de transformation d'une migraine épisodique à la migraine chronique.

Plusieurs facteurs de transformation sont fréquemment impliqués :

- de **mauvaises conditions économiques**
- une **prépondérance féminine**
- un **surpoids**
- un **syndrome anxiodépressif**
- l'**abus du traitement de crise**, aussi appelé céphalée avec abus médicamenteux.

La migraine chronique induite par abus médicamenteux n'est pas toujours réversible. Si après sevrage au moins la moitié de ces patients redeviennent migraineux épisodiques, l'autre moitié ne perçoit aucune amélioration (13).

#### *Critères de diagnostic de la migraine chronique (ICHD-3 $\beta$ : 1.3)*

- A. Céphalée (de type céphalée de tension et/ou migraine) pendant  $\geq 15$  jours par mois depuis  $> 3$  mois et remplissant les critères B et C.
- B. Survenant chez un patient qui a eu au moins cinq crises remplissant les critères B-D de 1.1 migraine sans aura et/ou critères B et C de 1.2 migraine avec aura.
- C. Pendant  $\geq 8$  jours par mois depuis  $> 3$ mois remplissant un des critères suivant : 1. critères C et D de 1.1 migraine sans aura ; 2. critères B et C de 1.2 migraine avec aura ; 3. considérée par le patient comme un début de migraine et soulagée par un triptan ou un dérivé ergoté.
- D. N'ayant pas de meilleur diagnostic dans la classification ICHD-3 $\beta$ .

## 5.4 **Complication de la migraine (code 1.4)**

### *Etat de mal migraineux (code 1.4.1)*

Le mal migraineux peut survenir dans un contexte d'abus d'antalgique ou d'antimigraineux ou bien de manière imprévisible. On le définit comme une crise de migraine invalidante qui dure plus de 72 heures en plus de tous les caractères habituelles de la crise. La crise peut persister jusqu' à une semaine et ne tient pas compte ni des interruptions pendant le sommeil ni des soulagements de la douleur grâce à l'effet des médicaments.

### *Aura persistante sans infarctus (code 1.4.2)*

Elle concerne les patients ayant des antécédents de migraines avec aura typique mais dont les symptômes de l'aura se prolongent sur une semaine ou plus sans traduction neuroradiologique.

### *Infarctus migraineux (code 1.4.3)*

On le définit comme un infarctus cérébral directement imputable à la migraine. Il survient chez les patients (le plus souvent chez les femmes jeunes) présentant une migraine avec aura lors d'une crise ressemblant aux crises habituelles et se manifestent par des symptômes qui sont ceux de l'aura et qui persistent de façon durable. Cette fois ci la neuro-imagerie confirme la présence d'infarctus dans l'aire cérébrale.

### *Epilepsie déclenché par une aura migraineuse (code 1.4.4)*

Ce phénomène appelé « migralepsie » est très rare. Il s'agit de patient présentant une migraine avec aura chez lesquels survient une crise d'épilepsie pendant l'aura ou dans l'heure qui suit. On impute ce phénomène à des facteurs génétiques et/ou environnementaux qui augmentent l'excitabilité neuronale et diminuent le seuil de déclenchement pour les 2 types de crise.

## 5.5 **Migraine probable (code 1.5)**

Ce sont les crises de céphalées de type migraineux pour lesquelles il manque un des critères requis par la classification ICHD-3β.

## 5.6 Syndromes épisodiques pouvant être associés à la migraine (code 1.6)

Ces syndromes comportent les troubles intestinaux récurrents, le syndrome de vomissement cyclique, la migraine abdominale, le vertige paroxystique bénin et le torticolis paroxystique bénin. Ils surviennent chez des **enfants** qui une fois adultes présenteront des migraines avec ou sans aura. Parfois ces syndromes peuvent survenir à l'âge adulte.

## 5.7 Cas particulier

### a- La migraine pédiatrique

La migraine chez l'enfant représente une pathologie fréquente, sous-estimée et souvent mal diagnostiquée. La prévalence chez la population pédiatrique est de **5 à 10 %**. Il s'agit de la première cause de céphalées récurrentes chez l'enfant.

Une actualisation des critères diagnostiques de l'IHS a été réalisée en 2004, les 2 différences par rapport aux critères de l'adulte sont :

- le seuil de la durée des crises est **plus court** (1 heure) que chez l'adulte (4 heures) ce qui rend difficile l'évaluation réelle du traitement de la crise pulsatile ;
- la céphalée est le plus souvent **frontale** et/ou **bilatérale** avec le plus souvent un caractère **non pulsatile**.

La crise est accompagnée d'une aura dans 15% des cas.

Les **auras visuelles** chez l'enfant sont parfois complexes, le champ visuel peut être inversé et les troubles de la perception visuelle peuvent réaliser le syndrome d' « Alice au pays des merveilles » c'est-à-dire que les objets semblent déformés ou de taille modifiées.

Les **auras sensitives** chez l'enfant s'accompagnent de trouble de la perception du schéma corporel, une partie du corps ou le corps entier paraît déformé, allongé, rétréci.

On observe également une prédominance des **troubles digestifs** (nausées voir vomissement) qui peut limiter l'utilisation de la voie orale, ainsi qu'une pâleur inaugurale fréquente avec des cernes oculaires. Parfois des douleurs abdominales sont associées à la crise ainsi que des vertiges. Durant la crise, face à une telle intensité migraineuse, les enfants arrêtent souvent leur activité et pleurent dans la moitié des cas.

Le **handicap social** est réel, il est associé à un absentéisme de plus de 7 jours par an (cohorte de l'hôpital de Trousseau) et une réduction des activités extrascolaires, sportives et familiales. Le sommeil clôt souvent la crise et est réparateur dans la grande majorité des cas.

À long terme, on dispose de plusieurs études longitudinales qui montrent que 30 à 50 % des enfants migraineux guérissent en grandissant, en particulier les garçons. L'étude la plus ancienne est celle de Billie qui a suivi sur 40 ans une cohorte de 73 enfants migraineux et à montrer que 62 % des sujets n'avaient plus de migraines en devenant jeunes adultes. Après l'âge de 50 ans, 46% continuaient de présenter des migraines (avec parfois de longue période de rémission) mais 36% demeurant de grands migraineux. (14)

Chez l'enfant, le traitement médicamenteux de fond ne sera institué qu'après échec des traitements non pharmacologiques. Toutefois la prise en charge actuelle reste insuffisante.

#### **b- La femme enceinte**

La forte imprégnation estrogénique au cours du premier trimestre de la grossesse et le taux constant des deux derniers trimestres pourraient expliquer l'amélioration des migraines qui est constatée chez la plupart des femmes gravides, c'est-à-dire 60 à 80 % des femmes enceintes. Mais pour 3 à 8 % des migraineuses, la fréquence des crises est inchangée, voire augmentée pendant cette période, surtout pour le cas des migraines avec aura, ce qui reste encore inexpliqué. La prévalence des femmes françaises enceintes et migraineuses est inconnue à ce jour, ce sujet étant très peu traité dans la littérature (15). Le plus grand nombre de crises survient généralement au cours du **premier trimestre**, période qui nécessite une vigilance accrue vis-à-vis d'un risque pour le fœtus.

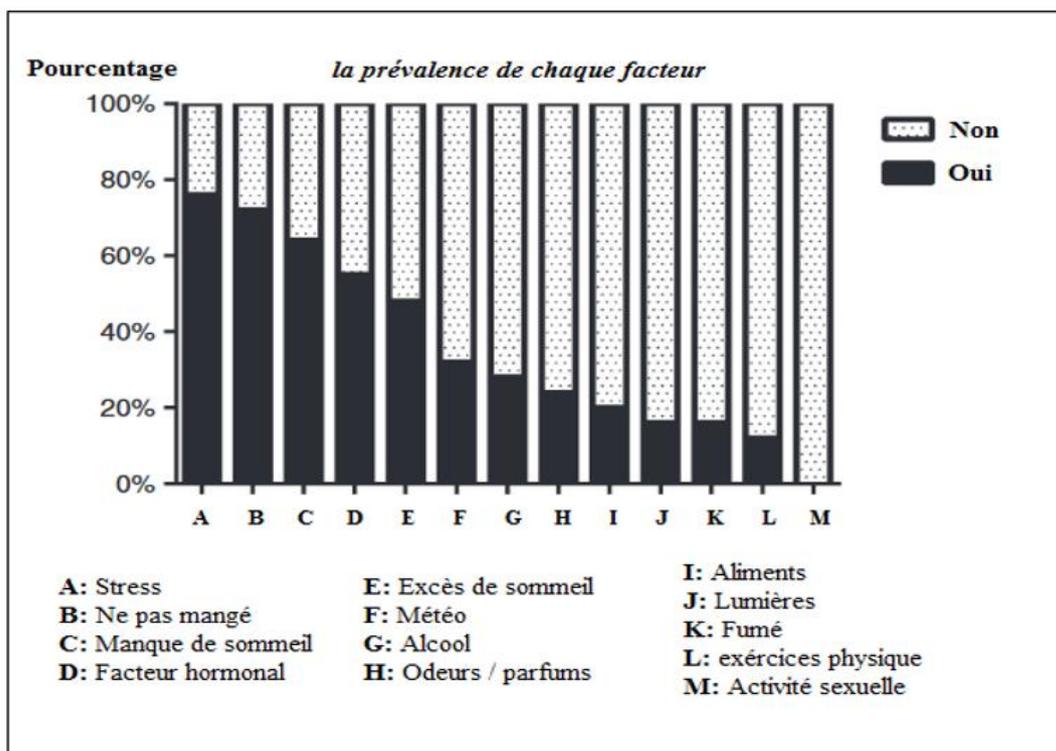
#### **c- Le sujet âgé**

On entend par « sujet âgé » une personne de plus de 65 ans. Bien que l'incidence de la migraine ait tendance à décroître avec l'âge, elle persiste chez un certain nombre de sujets dont la prévalence varie entre 3 et 11% avec diminution de la prépondérance féminine.

Chez le sujet âgé, l'aura migraineuse peut ne pas être suivie de céphalée, ce qui pose un problème de diagnostic différentiel avec un accident ischémique transitoire.

## 6 Les facteurs déclenchants

Il y a des prédispositions d'origine **génétique** qui fait que les sujets migraineux ont une **excitabilité cérébrale** différentes des sujets non migraineux qui les rend particulièrement **vulnérables** devant de nombreux facteurs déclenchants. D'un patient à l'autre, les facteurs déclenchants sont différents et **il est rare qu'un seul facteur suffise à déclencher une crise**. Certains d'entre eux comme le montre la figure ci-dessous sont cités par les patients plus fréquemment que d'autres. On verra par la suite que la connaissance par le patient de ses facteurs déclenchants lui permettra de modifier ses habitudes de vie dans la mesure du possible afin de les éviter et donc de diminuer l'incidence de ses crises migraineuses.



**Figure 5 :** Pourcentage des patients répondant par oui ou non pour chaque facteur. La catégorie hormonale est réservée aux femmes (16)

## 6.1 Les facteurs environnementaux

Les migraineux incriminent souvent des déclencheurs environnementaux dans la survenue de leur migraine. Il peut s'agir par exemple de la lumière du soleil, des lumières vacillantes, de la qualité de l'air, des changements de pression barométrique.

Le phénomène entrant en jeu dans la survenue de photophobie est peu élucidé, mais il semblerait que des neurones situés au niveau de la rétine (et sensibles à la lumière) seraient reliés à des zones du cerveau engagées dans la douleur migraineuse.

Un bruit important et répété, un vent fort, une odeur forte, semblent aussi aggraver la fréquence des migraines (13).

## 6.2 Les facteurs psychologiques : la contrariété, le stress ou à l'inverse les situations de détente brutale

Dans 50 à 80% des cas, les patients rapportent le stress comme un facteur déclenchant de la crise migraineuse. Néanmoins selon les études (Chabriat et al., 1999 ; Zivadinov et al., 2003 ; Karli et al., 2005 ; Wober et al., 2006 ; Kelmann, 2007) le stress était une attribution causale faite à posteriori.

La chronologie la plus fréquemment rapportée correspond à un déclenchement de la crise lors de la **phase de relaxation** suivant le stress plutôt qu'une crise pendant la durée d'évolution de la situation stressante (Hashizume et al., 2008).

Certaines variables psychologiques sont médiatrices du lien entre stress et migraine, c'est le cas de l'efficacité personnelle perçue (le fait de se sentir capable d'effectuer les modifications comportementales que l'on a soit même choisies). En étudiant la corrélation entre fréquence des crises et fréquence des stress, Marlow (1998) a montré que cette corrélation était plus importante chez les sujets ayant une **efficacité personnelle perçue comme basse** (17).

## 6.3 Les facteurs hormonaux : règles, contraceptions orale

Chez la **femme**, un des facteurs les plus importants est la **variation des hormones**. Plus de 50 % des femmes relatent une relation entre leurs crises migraineuses et la survenue des règles. On remarque que les crises surviennent fréquemment au moment des règles, de 2 jours avant à 3 jours après leur début, et sont dues à la chute du taux d'œstradiol en fin de cycle. La

migraine peut démarrer chez l'adolescente lors de l'apparition des premières règles ; certaines femmes n'ont des crises de migraine que pendant la survenue de leurs règles. Cependant, la plupart des femmes ont une crise pendant leurs règles, mais également d'autres crises qui n'ont pas de lien avec cette période. (2)

L'IHS différencie deux types de migraines lié au cycle menstruel (13) :

- la **migraine cataméniale** (ou menstruelle pure) : crises chez une femme réglée, remplissant les critères de la migraine sans aura, survenant **exclusivement** les deux jours précédant les règles et jusqu'au troisième jour suivant la période menstruelle sur au moins 2 cycles sur 3 et à **aucun** autre moment du cycle.
- la **migraine menstruelle** : crises chez une femme réglée, remplissant les critères de la migraine sans aura, survenant les deux jours précédant les règles et jusqu'au troisième jour suivant la période menstruelle sur au moins 2 cycles sur 3 et également à **d'autres moments** du cycle.

Ces crises sont plus sévères et plus longues et répondent moins au traitement habituel de la crise. Elles sont sources de handicap social et d'altération de la qualité de vie.

#### 6.4 Les facteurs alimentaires

Voici un tableau reprenant les molécules chimiques et aliments incriminés dans la migraine (18)

Aliments/Molécules	Histamine	Tyramine	Phényléthylamine	Caféine	Glutamate monosodique	Nitrite
Vin rouge/blanc/rosé	X	X	X			
Banane	X	X				
Fromages fermentés	X	X	X		X (parmesan)	
Poisson fumé	X	X				X
Chocolat	X	X	X	X		

**Tableau 3 :** *Corrélation entre les aliments et les molécules incriminés dans la pathologie migraineuse*

Selon une étude, la plupart des patients présenterait au moins un élément déclencheur d'ordre alimentaire (19).

Un repas trop riche peut être également un facteur déclenchant. En effet, les grandes quantités de **lipides** retrouvées dans le sang sont de grands déclencheurs de migraine. Les aliments **froids** tels que la glace semblent aussi être déclencheurs de migraine (19).

Certains aliments sont aussi à éviter notamment ceux riches en **acides aminés** ayant une action **vasodilatatrice** tels que le **chocolat** et les **fromages fermentés**. Les excitants comme le café ou le thé par exemple sont également déconseillés surtout chez les gros consommateurs. Paradoxalement, des études ont montré qu'une prise de caféine chez les non consommateurs de café serait bénéfique en début de crise (19).

### 6.5 Les facteurs sensoriels

On constate qu'une lumière clignotante, un décor rayé dans une pièce, certains bruits ou même des odeurs d'essence de parfum ou encore de tabac par exemple peuvent favoriser un épisode migraineux.

### 6.6 Les conditions de vie

Beaucoup de migraineux ont des crises liées aux **changements de rythme**, que ce soit au niveau de leurs activités personnelles ou professionnelles (migraine du WE), de leur rythme de sommeil (manque de sommeil ou excès de sommeil) , de leur rythme de repas (modifications des horaires de repas ou sauter un repas, jeûne, ..) ou de la **qualité des repas** (repas plus riche) (1).

Ces facteurs déclenchants **varient d'une personne à l'autre** et peuvent se modifier chez le même individu tout au long de la vie. Souvent c'est le **cumul** de plusieurs facteurs déclenchants qui va aboutir au déclenchement de la crise de migraine. Il est important de rappeler que le facteur déclenchant **n'est pas la cause** de la migraine. Il s'agit simplement d'un facteur qui agit chez un sujet prédisposé, cette prédisposition rendant le migraineux plus vulnérable aux facteurs déclenchants dont le dénominateur commun est le changement d'état.

<b>Facteurs psychologiques</b>	<b>Facteurs hormonaux</b>
Contrariété	Règles
Anxiété	Contraceptifs oraux
Émotion ou choc psychologique	
<b>Modification du mode de vie</b>	<b>Facteurs sensoriels</b>
Déménagement	Lumière, bruit
Changement de travail, surmenage	Odeur
Vacances, week-end, voyage	Vibration...
<b>Aliments</b>	<b>Facteurs climatiques</b>
Alcool	Vent
Chocolat	Orage
Graisses cuites ; fromages	Chaleur humide
Agrumes	Froid
<b>Habitudes alimentaires</b>	<b>Autres facteurs</b>
Jeûne	Traumatisme crânien
Repas sautés ou irrégulier	Manque ou excès de sommeil (grasse matinée)
Sevrage en caféine	Altitude
	Effort physique inhabituel

**Tableau 4 :** *Rappel des différents facteurs déclenchants*

## II- Etiologie/physiopathologie de la crise migraineuse

La crise migraineuse correspond à un orage vasomoteur au sein du cerveau et de ses enveloppes méningées. Les mécanismes impliqués dans le déclenchement sont **complexes, pas encore élucidés** et le point de départ de la crise reste l'objet d'un grand débat. On retrouve des générateurs de la crise dans l'hypothalamus, et dans les noyaux adrénergiques et sérotoninergiques, du mésencéphale et de la protubérance (20).

### 1 Implication d'une composante génétique

Il existe un grand nombre de facteurs déclenchant des crises d'ordre psychologique ou environnementale, mais **aucun de ces facteurs** n'est **ni nécessaire ni suffisant** pour déclencher une crise. Il faut que ces facteurs éventuels surviennent sur une prédisposition préalable, qu'il est habituel de dénommer terrain migraineux.

Suspectée depuis 200 ans, l'existence d'une composante génétique dans la migraine a été démontrée il y a une vingtaine d'année seulement. La génétique a pour but de mieux comprendre la physiopathologie de la migraine en identifiant des gènes codant pour des protéines clés. On observe les premiers résultats dans la migraine hémiplégique familiale où les 3 premiers gènes codent des transporteurs ioniques ; leurs mutations entraînent probablement une **hyperexcitabilité corticale anormale** avec **excès de transmission glutamatergique** qui **facilitent la dépression corticale envahissante** et, on parle de **terrain migraineux**.

L'héritabilité est estimée entre 33 et 57% (Russel et al., 1993 ; Russel et Olesen, 1995 ; Mulder et al., 2003 ; Nyholt et al., 2004) et est plus importante dans la MAA que dans la MSA. On parle de composante héréditaire polygénique : en effet une combinaison de mutations de plusieurs gènes est nécessaire à l'expression du phénotype migraineux chez un individu donné (12).

Il existe une seule variété de migraine monogénique : la MHF dans laquelle l'aura comporte un déficit moteur. On parle de mode de transmission autosomique dominant.

#### 1.1 MHF de type 1

La MHF de type 1 est due à une mutation du **gène CACNA1A** qui code la sous unité principale des canaux ioniques calciques voltage dépendant neuronaux Ca<sub>v</sub>2.1 ou canaux P/Q.

Ces canaux contrôlent la libération de neurotransmetteur, le glutamate surtout et sont donc impliqués dans l'excitabilité neuronale.

Les mutations sont de type **faux-sens** : c'est à dire qu'un seul des acides aminés sur les 2500 présents dans la protéine est modifié. Cette modification entraîne une diminution du seuil d'activation des canaux calciques et donc une augmentation de leur probabilité d'ouverture.

## 1.2 MHF de type 2

La MHF de type 2 est due à une mutation du **gène ATP1A2** qui code la sous unité  $\alpha 2$  de la pompe A1A2 ATP dépendante dont le rôle est de maintenir un gradient sodique nécessaire à la recapture d'acides aminés à partir de la fente synaptique

On retrouve 2 types de mutations dans la MHF de type 2 :

- mutations **faux sens** comme dans le cas de la MHF de type 1
- **petites délétions**, c'est-à-dire une perte de matériel génétique sur un chromosome.

Ces mutations entraînent la perte des fonctions de la pompe  $\alpha 2$  Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase qui participent normalement à la recapture du glutamate dans la fente synaptique. En conséquence le glutamate est moins bien recapté, ralentissant la récupération après excitation neuronale et favorisant la transmission corticale excitatrice, facilitant le déclenchement de vague de dépression corticale envahissante.

## 1.3 La MHF de type 3

La MHF de type 3 est due à des mutations du **gène SCN1A** qui code la sous unité  $\alpha 1$  formant le pore du canal sodique voltage dépendant qui intervient dans la propagation des potentiels d'actions surtout inhibiteur. Les conséquences semblent complexes avec des effets gain et/ou perte de fonction.

## 1.4 La MHF de type 4

La MHF de type 4 est la dernière identifiée. Elle est due à des mutations du **gène PRRT2** qui code la protéine PRRT2 qui reste encore mal connu. Les mutations semblent être de type **faux sens** avec effet dominant négatif ou perte de fonction.

La protéine PRRT2 a une forte expression cérébrale neuronale (Heron et al., 2012). Des études in vitro chez le rongeur montrent que la protéine PRRT2 interagit avec la protéine présynaptique SNAP25 aussi impliquée dans la formation de complexe neuronal et d'exocytose, et donc dans la libération de neurotransmetteur ainsi que dans la régulation des canaux calciques voltage dépendant. La MHF de type 4 pourraient être due au dysfonctionnement d'une protéine intervenant dans la régulation synaptique entraînant une hyperexcitabilité neuronale.

## 2 Dysfonctionnement du tronc cérébral

De nombreux arguments cliniques suggèrent que le point de départ de la crise pourrait se situer dans l'**hypothalamus** et la **partie supérieure du tronc cérébral**. En effet l'hypothalamus, grâce à ses multiples connexions avec d'autres parties du système nerveux central, son contrôle souverain sur la glande hypophysaire et sur le système nerveux autonome, est un candidat très sérieux.

### 2.1 Origine du prodrome

D'après l'étude De Griffin et al., (2003), 72% des patients ont anticipés leurs crises dans les 72 heures précédentes. Les symptômes prémonitoires les plus fréquents ont été la **fatigue**, les **difficultés de concentration**, une **nuque raide**, ces symptômes manquent toutefois de spécificité. Les signes ayant la plus grande valeur prédictive ont été les **bâillements**, les **difficultés pour parler et lire**, et les **perturbations émotionnelles**, permettant de prévoir une crise chez plus de deux tiers des migraineux. Les bâillements, le surcroît d'énergie, la faim et les envies alimentaires ont eu tendance à disparaître avec l'apparition de la céphalée, alors que les autres symptômes ont persisté tout au long de la crise et même après. Tous ces symptômes prémonitoires trouvent leur origine dans l'hypothalamus (21) puisqu'ils sont régulés par des noyaux situés dans l'hypothalamus et le mésencéphale (10).

### 2.2 Variation des hormones sexuelles

La migraine est présente dans les mêmes proportions chez les garçons et les filles jusqu'à la puberté, après quoi elle devient **trois fois plus fréquente chez les femmes** que chez les hommes (Lipton et al., 2001). La migraine devient souvent handicapante au cours de la péri

ménopause, avant de devenir moins fréquente. Plus de 90 % des femmes ont une diminution de fréquence de leurs crises pendant la grossesse.

Un **noyau de différenciation sexuelle** a été identifié dans **l'aire pré-optique de l'hypothalamus antérieur** et les changements hormonaux-dépendants dans la migraine sont probablement sous le contrôle de la sécrétion de l'hormone **LHRH** (21).

### 3 Mécanisme de l'aura migraineuse

#### 3.1 La dépression corticale envahissante (DCE)

D'origine purement neurologique, on définit la DCE comme une **onde de dépolarisation** à point de départ occipital se propageant à la surface du cortex à une vitesse de **3 à 5 mm/minute** et une réduction du débit sanguin local de 20 à 30% qui favorise une **hypoactivité** de l'ensemble des neurones corticaux qui se propage à l'ensemble du cortex entraînant les symptômes de l'aura (21).

Bien que très difficile à reproduire chez l'Homme, la DCE a été visualisée récemment par la technique BOLD de l'IRM fonctionnelle au cours d'auras visuelles provoquées, chez des sujets prédisposés, par une stimulation visuelle en damier rouge et vert ; les **anomalies observées dans le cortex occipital** correspondant au **déficit visuel** cadrent bien avec **l'hypothèse d'une DCE** :

- hyperhémie initiale de trois ou quatre minutes correspondant à l'apparition des phosphènes ;
- vitesse de propagation de 2 à 5 mm/min ;
- hypoperfusion modérée correspondant à l'installation du scotome, et persistant une à deux heures ;
- suppression des réponses évoquées visuelles, qui récupèrent en une quinzaine de minutes ;
- interruption de la propagation au niveau des scissures principales (10).

### 3.2 Hypoperfusion cérébrale postérieure

En **1960** suite aux premières mesures de débit sanguin cérébral réalisé chez l'Homme, on a observé que l'aura visuelle s'accompagnait d'un hypodébit au niveau du cortex occipital. On pensait alors que l'**ischémie** était **responsable** des symptômes du scotome visuel.

En **1981** Olesen et son équipe, grâce à une série de travaux décrivant le déroulement temporel et spatiale, avancent l'hypothèse que cette hypoperfusion correspond à une DCE et qu'elle est le **témoin de la dépression neuronale** et **non sa cause**.

Les derniers travaux ont mis à l'étude 7 patients au cours d'une crise spontanée de migraine sans aura. Une hypoperfusion occipitale bilatérale s'étendant vers les régions temporales et pariétales a été mise en évidence par TEP (topographie par émission de positons), la crise de migraine sans aura peut donc chez certains patients s'accompagner d'une hypoperfusion corticale postérieure semblable à celle de l'aura.

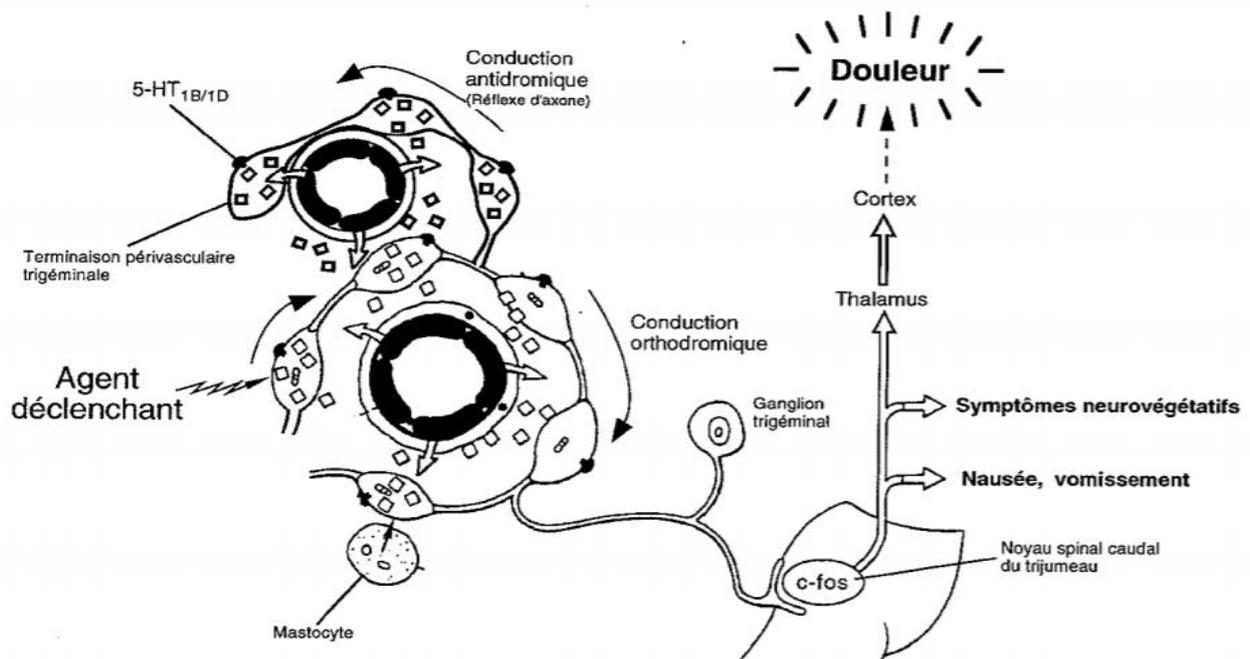
Dès lors, **deux hypothèses sont envisagées** :

- ⇒ l'hypoperfusion est la conséquence d'une dépression neuronale qui peut parfois rester silencieuse bien que la densité neuronale très élevée du cortex occipital rend la possibilité d'une DCE asymptomatique peu probable
- ⇒ l'hypoperfusion est la conséquence d'une vasoconstriction artériolaire provoquée par l'activation de noyaux vasoconstricteurs du tronc cérébral. Cette oligémie postérieure surviendrait dès le début de la crise migraineuse, avec ou sans aura et pourrait selon l'intensité et/ou le niveau d'excitabilité corticale provoquer ou non une DCE.

## 4 Mécanisme de la céphalée migraineuse

### 4.1 Le système trigéminovasculaire : hypothèse physiopathogénique de la crise migraineuse

Dans les migraines sans aura, la douleur de la crise est secondaire à une inflammation et à une dilatation des vaisseaux méningés provoqués par une stimulation nerveuse (d'origine inconnue). C'est le mécanisme de **l'activation du système trigémino-vasculaire**.



**Figure 6 :** Schéma d'activation du système trigémino-vasculaire

*Explication :* Un agent déclenchant (par exemple, un stress) par des mécanismes encore incomplètement élucidés provoque l'excitation des terminaisons périsvasculaires trigéminales, entraînant la libération locale des neuropeptides vasoactifs qu'elles contiennent (calcitonin gene-related peptide ou CGRP, substance P). Il en résulte une **vasodilatation** et une **extravasation plasmatique** permettant à des substances algogènes d'exciter d'autres terminaisons périsvasculaires. Par ailleurs, l'influx généré par l'excitation peut se propager à distance par le processus de **conduction antidromique** (réflexe d'axone), contribuant également à l'extension de l'inflammation.

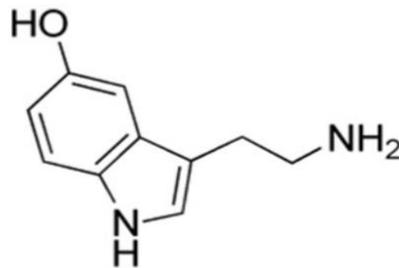
La **conduction orthodromique**, quant à elle, fait parvenir l'influx de la périphérie jusqu'aux terminaisons trigéminales centrales. L'influx y est relayé par des neurones qui envoient des collatérales dans les **noyaux bulbaires** à l'origine des **symptômes neurovégétatifs** associés à la migraine, et empruntent les voies nociceptives jusqu'au cortex cérébral, conduisant à la **sensation douloureuse** (22).

Les triptans que l'on détaillera par la suite agissent en **stimulant les récepteurs 5HT1B/1D**, **s'opposent à la vasodilatation** et à l'**extravasation plasmatique** (effet vasoconstricteur), et **inhibe présynaptiquement les terminaisons périsvasculaires trigéminales** (conduisant au blocage de la libération des peptides vasoactifs).

## 4.2 Rôle de la sérotonine ou 5hydroxy-tryptamine (5-HT)

La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans certaines pathologies comme la dépression ou l'anxiété et joue également un rôle clé dans le processus douloureux notamment au travers de projection neuronale descendante du tronc cérébrale vers la moelle épinière. Les effets de la sérotonine sont variables selon sa concentration et le lit vasculaire donc sa localisation.

La migraine est un bon exemple de mise en jeu simultané de ces multiples récepteurs en divers points du système nerveux central et du lit vasculaire cérébral, impliqués chacun dans un ou plusieurs mécanismes spécifiques sous-tendant en partie les phénomènes migraineux (23).



Structure moléculaire de la sérotonine

### Au niveau central

On distingue sept populations de récepteurs à la sérotonine : de 5-HT<sub>1</sub> à 5-HT<sub>7</sub>. Les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> localisés au niveau de l'endothélium des artérioles méningées favorisent une vasodilatation sous l'influence de la production de dérivés nitrés libérés par l'activation du système trigéminovasculaire.

Le récepteur 5-HT<sub>1D</sub> ne se trouve qu'au niveau présynaptique à l'extrémité centrale des fibres trigéminales et bloque la transmission synaptique du message douloureux.

### Au niveau vasculaire

En plus d'être présente dans les noyaux du raphé, la sérotonine se trouve aussi dans les plaquettes. Lors des crises de migraines, les plaquettes semblent capter moins de sérotonine, d'où l'hypothèse de l'existence chez les migraineux d'un facteur de libération de la sérotonine (SRF : *serotonin releasing factor*). Le SRF conduirait à une libération massive de sérotonine

juste avant la crise migraineuse, conduisant à la vasoconstriction. Au fur et à mesure que la sérotonine serait dégradée, la vasodilatation serait induite.

### **Etude corrélation sérotonine/céphalées migraineuse**

Des études ont révélé que les **accès migraineux** pouvaient être provoqués par une injection de **réserpine**, un médicament qui **libère de la sérotonine** en réserve dans l'organisme, ce qui **provoque les céphalées migraineuses** chez les personnes sensibles.

De plus, il a été montré qu'une injection de **sérotonine en intraveineuse** peut **soulager** les symptômes, bien que son mécanisme d'action ne soit pas complètement connu. Malheureusement son utilisation est limitée par ses **effets secondaires trop importants** : nausées, essoufflement, constriction des vaisseaux sanguins provoquant des fourmillements et des évanouissements.

Malgré les avancées au cours des 20 dernières années, la compréhension de la physiopathologie de la migraine reste très parcellaire. De nombreux points demeurent obscurs, comme le mécanisme des auras sans céphalée, ou l'élément déclencheur des migraines sans aura (24).

### III- Prise en charge thérapeutique

Le repos allongé dans le noir et le calme, le sommeil et/ou l'application de froid sur les tempes suffisent parfois à soulager une crise migraineuse. Lorsque ces mesures ne suffisent plus à soulager une crise, la prise de médicaments est nécessaire. On distingue parmi les traitements médicamenteux ceux de la crise à ceux du traitement de fond.

#### 1 Les traitements de la crise

Les traitements de la crise visent les **symptômes**, les **céphalées** et **luttent contre la vasodilatation**. Le but du traitement de la crise est de permettre un retour aux activités dans les deux heures suivant la prise du médicament. Il n'existe pas de « meilleur traitement » contre les crises, chaque personne réagit différemment aux différentes molécules.

On différencie les traitements spécifiques des traitements non spécifiques dans la prise en charge de la crise migraineuse.

##### 1.1 Les traitements médicamenteux non spécifiques

Ce sont les **antalgiques de niveau I**, donc **non morphiniques** pour les douleurs **faibles à modérées**. Ils agissent au niveau de la synapse entre les terminaisons du nerf V trijumeau et les vaisseaux méningés en inhibant la libération de peptides inflammatoires qui participent à la vasodilatation. On observe donc avec ces traitements une **diminution de l'inflammation**, de la **vasodilatation** et donc de la **douleur**. On associe souvent à ces traitements un antiémétique pour traiter les symptômes digestifs qui accompagnent la crise. Le plus souvent il s'agit du métoclopramide (PRIMPERAN®) car c'est un prokinétique, c'est-à-dire qu'il accélère la vidange gastrique et donc favorise l'absorption des salicylés qui lui sont associés en plus d'atténuer les nausées ou vomissements qui accompagnent parfois la crise.

##### a- Le paracétamol

C'est un **antalgique antipyrétique non anti-inflammatoire** qui calme la migraine en 2 heures chez certaines personnes. Il est plutôt bien toléré, n'entraîne pas de lésions gastriques et ses effets indésirables restent rares (25). Bien qu'il n'ait aucune autorisation de mise sur le

marché (AMM) dans l'indication de la migraine, le paracétamol a démontré sur un petit nombre d'essais son efficacité dans la migraine seul ou en association contre placebo (13).

A l'officine on le retrouve dans de nombreuses spécialités : DOLIPRANE®, DAFALGAN®, EFFERALGANMED® et se procure sans ordonnance. Il est largement utilisé en automédication dans la migraine puisqu'il est considéré à tort comme inoffensif pour la plupart des patients alors qu'une dose suprathérapeutique de paracétamol est très grave puisqu'elle peut entraîner une hépatotoxicité pouvant aller jusqu'au décès !! On le retrouve en tête de liste des abus médicamenteux induisant des céphalées chroniques quotidiennes c'est pourquoi il est important de rappeler pour chaque délivrance les posologies à ne pas dépasser : **1g par prise, maximum 4 prises par jour espacées de 4 à 6 heures pour les adultes et 60mg/kg/jour en 4 prises espacées de 6 heures chez les enfants..**

#### **b- Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS**

Ils constituent une classe hétérogène mais ont tous en commun les 4 propriétés suivantes : **anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires.**

Leur mécanisme général repose sur une action inhibitrice de la cyclo-oxygénase 2 qui transforme l'acide arachidonique en prostaglandines, prostacycline et thromboxane A2 qui sont des médiateurs de l'inflammation : leur taux circulant et l'inflammation neurogène associée sont donc diminués (26).

Le naproxène, l'ibuprofène, le kétoprofène et le diclofénac ont tous fait la preuve de leur supériorité sur un placebo dans une vingtaine d'essais contrôlés. Toutefois **seuls le kétoprofène et l'ibuprofène** ont obtenu une **AMM dans l'indication de la migraine** ; Le kétoprofène dans le « traitement de la crise de migraine avec ou sans aura » et l'ibuprofène dans le « traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura » (27).

Il ne semble pas exister d'efficacité croisée entre les différents AINS, il est donc recommandé en cas d'inefficacité d'un AINS d'en essayer un autre, bien qu'il n'y ait pas d'étude spécifique permettant d'affirmer le bien-fondé de cette attitude basée sur l'expérience clinique (28).

En pharmacie on retrouve l'**ibuprofène** dans des spécialités non soumises à prescription médicale comme l'ADVIL®, NUROFEN® ou encore SPIFEN®.

Depuis novembre 2012 une version de **SPEDIFEN®** (ibuprofène) **400 mg** conditionné en boîte de 10 comprimés porte la mention « **migraine de l'adulte** » dont le libellé exact est « traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura après avis médicale ». Il s'agit du premier **médicament OTC** « over the counter » présenté **explicitement** comme traitant la crise de migraine sur le marché français (26). SPEDIFEN® 400mg permet une action plus rapide de l'ibuprofène en l'associant à l'**arginine**, un excipient. Ce dernier permet à l'ibuprofène d'atteindre son pic maximal d'absorption en seulement **30 minutes** contre 90 minutes habituellement. La crise passe ainsi plus rapidement et les risques de rebond sont limités (29).



A partir de 15 ans, la posologie usuelle d'ibuprofène est de **200 à 400mg par prise** renouvelable si besoin toutes les **4 à 6 heures soit 1,2g/j** en tout.

Le **kétoprofène** est soumis à prescription médicale. On le retrouve dans le PROFENID® dosé à 100mg en libération immédiate ou sous forme LP (libération prolongée) dans le BIPROFENID® pour une action prolongée toujours dosé à 100mg. Sous forme LP on tolère maximum 2 prises de 100mg par jour. Dans sa formule à libération immédiate peuvent être tolérées 3 prises de 100mg ponctuellement.

Lors de prise ponctuelle leurs effets indésirables sont peu fréquents, en revanche à fortes doses ou en cas de prises prolongées ils provoquent des effets indésirables parfois graves. Les principaux sont hémorragiques ou digestifs : nausées, vomissement, hémorragie digestive ou encore ulcère gastro duodéal. C'est pourquoi la prise est **conseillée pendant un repas**.

Les **contres indications aux AINS** sont nombreuses :

- allergie connues à l'un de ces produits ou aux AINS apparentés ou à l'aspirine
- ulcère gastro-duodéal en évolution

- insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque sévère
- lupus érythémateux disséminé
- chez la femme enceinte ou allaitante en général et **formellement contre indiqué à partir du 6ième mois** puisqu'ils exposent le fœtus à des troubles parfois mortel comme l'hypertension artérielle pulmonaire ou une insuffisance rénale (30).

### c- L'aspirine

Son mécanisme d'action et ses propriétés sont similaires à celles des AINS vu précédemment. Plusieurs études contrôlées contre placebo ont démontré l'efficacité de l'aspirine seule à des doses de 500 à 1000mg et de l'association aspirine (900mg)/ métoclopramide (10mg).

On retrouve l'aspirine seule dans des spécialités comme l'ASPRO®, ASPIRINE USPA®, ASPIRINE DU RHÔNE® ou sous forme hydrosoluble dans l'ASPEGIC® permettant une meilleure absorption digestive. On peut aller de **500mg à 1g** par prise jusqu'à **3 fois par jour**, soit **3g** par jours chez l'adulte et **25 à 50mg/kg/jour** en **3 à 4 prises** chez les **enfants de moins de 10 ans**.

Le **MIGPRIV®** (aspirine 900mg + métoclopramide 10mg) est la **seule association** qui a obtenu l'**AMM** dans l'indication de la **crise migraineuse** ; son efficacité est démontrée supérieure par rapport à l'aspirine seul sur les nausées et vomissements mais pas sur l'effet antalgique (13). Le **MIGPRIV®** est conditionné en sachet, il doit être pris le plus tôt possible lors de la crise migraineuse sans dépasser les 3 sachets par jour.

Au comptoir il est important de rappeler au patient que l'aspirine effervescente a une action plus rapide et un effet positif sur la vidange gastrique. Elle est au moins aussi efficace que le **MIGPRIV®** mais présente moins d'effets secondaires.

#### **Les contre-indications à l'aspirine :**

- maladies ulcéreuses gastro-duodénales
- maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquises
- risques hémorragiques
- chez la femme enceinte à partir du 3ième trimestre l'aspirine expose le fœtus à une hypertension artérielle pulmonaire et/ou une insuffisance rénale
- association avec des AVK ou du méthotrexate à forte dose (30).

#### **d- Les antalgiques opiacés**

Le recours aux opiacés ( en dehors de situations rares et spéciales) comme la codéine ou le tramadol seul ou associés à d'autres molécules ou adjuvants doit être **évit**é puisque aucune étude n'a démontré leur efficacité dans le traitement de la crise migraineuse(26).

Au-delà de l'analyse des essais cliniques, un certain nombre de points doivent être discutés resituant l'intérêt réel de cette classe pharmacologique:

- une anomalie des systèmes opiacés centraux a été évoquée dans la migraine, pouvant être responsable **d'une incidence accrue de réactions dysphoriques** chez ces patients
- dans les essais cliniques, les effets indésirables sont nombreux et parfois sévères. Ainsi, les opiacés **augmentent les nausées et les vomissements**, en accord avec leurs propriétés pharmacologiques fondamentales.
- la répétition des prises fait courir le risque de **pharmacodépendance** qui s'observe avec tous les dérivés opiacés. Certaines études ont même montré un recoupement entre les patients surconsommateurs d'antalgiques opiacés et surconsommateurs de sumatriptan (31) (32).

#### **1.2 Les traitements médicamenteux spécifiques**

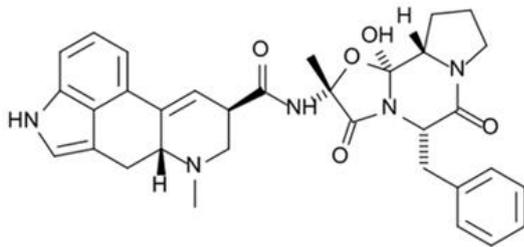
Le processus migraineux est largement influencé par un phénomène de **vasodilatation locale**, il est donc logique d'y répondre sur le plan thérapeutique par des **médicaments vasoconstricteurs**.

Les **dérivés de l'ergot de seigle** sont les premiers à avoir fait leur apparition sur le marché. Toutefois, ils sont **non sélectifs** donc entraînent de **nombreux effets indésirables vasculaires**.

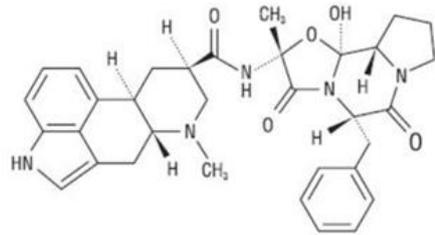
Les **triptans** mis sur le marché pour la première fois il y a une trentaine d'années ont **une haute affinité** pour les récepteurs sérotoninergiques cérébraux et entraînent donc **moins d'effets indésirables que leurs ancêtres**.

### a- Les dérivés de l'ergot de seigle

L'ergot de seigle est un champignon parasite du seigle possédant des alcaloïdes responsables de vasoconstriction : l'**ergotamine** et la **dihydroergotamine** (DHE) qui sont utilisés en **dernière intention** (après échec des AINS et des triptans) dans le traitement de la crise migraineuse puisqu'ils sont non sélectifs.



Structure moléculaire de l'ergotamine



Structure moléculaire de la dihydroergotamine

L'**ergotamine** est un agoniste sérotoninergique des récepteurs 5HT<sub>1B</sub> et 5HT<sub>1D</sub> impliqué dans la migraine et des récepteurs dopaminergiques et  $\alpha$ -adrénergique. Les posologies recommandées en début de crise sont de 1 à 2mg par prise sans dépasser 6mg / jour et 10mg/semaine. L'ergotamine en association à la caféine possède une AMM dans le traitement de la crise de la migraine, c'est le GYNERGENE CAFEINE® (1mg d'ergotamine/10mg de caféine). La caféine est destinée à accélérer l'absorption du tartare d'ergotamine. La posologie usuelle du GYNERGENE CAFEINE® est de 1 à 2 comprimés dès les premiers signes de la crise, à répéter 1 fois 30 minutes après si la crise persiste sans jamais dépasser les 4 comprimés par jour.

La **dihydroergotamine** est un vasoconstricteur veineux puissant. Sa faible biodisponibilité par voie orale due à un fort premier passage hépatique ne lui permet pas de constituer un traitement de crise. En revanche la DHE a démontré son efficacité par **voie nasale** : c'est le DIERGO-SPRAY®. On préconise une pulvérisation de 1mg dans chaque narine dès l'apparition du prodrome. Si la douleur persiste, pulvériser une nouvelle dose dans chaque narine, après un délai de 15 à 30 minutes, sans jamais dépasser 4 mg (soit 2 pulvérisations par narine) par jour et 24 mg (soit 12 pulvérisations par narine) par semaine (33).

Les **effets indésirables** des dérivés ergotés sont fréquents :

- nausées et troubles digestifs,
- palpitations avec augmentation de la pression artérielle,
- somnolence ou excitation,
- fourmillement des extrémités/crampes
- **l'ergotisme (le plus grave) qui est une vasoconstriction des membres allant de la claudication intermittente à la gangrène (26).**

Les **interactions médicamenteuses** sont nombreuses. En effet les dérivés de l'ergot de seigle sont **contre-indiqués** avec les triptans en raison du risque d'ergotisme, avec les inhibiteurs enzymatiques tels que les macrolides (sauf la spiramycine), les antifongiques azolés, les antiprotéases, éfavirenz, delavirdine, stiripentol, et le diltiazem (26). Leur association avec des  $\beta$ -bloquants ou des vasoconstricteurs est possible mais avec précaution.

Les **contre-indications propres au terrain** sont aussi nombreuses :

- femmes enceintes ou allaitante
- enfant de moins de 10 ans
- affections artérielles oblitérantes
- syndrome de Reynaud qui se définit par un trouble de la circulation sanguine se manifestant par un engourdissement ou des douleurs au niveau des extrémités (le plus souvent les mains)
- insuffisance coronarienne / hypertension artérielle
- insuffisance rénale ou hépatique sévère
- migraine hémiplégique ou basilaire
- état infectieux sévère (34).

L'ergotamine et la dihydroergotamine sont donc **à éviter**, ils sont utilisés en **dernier recours** dans le traitement de la crise migraineuse puisque ces molécules exposent le patient à des **effets indésirables disproportionnés** par rapport à leur **modeste efficacité** dans la crise migraineuse (35).

<b><u>Les dérivés de l'ergot de seigle</u></b>			
<b>Principes Actifs</b>	<b>Posologie (par jour)</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Contre-indications</b>
<b>Ergotamine</b>	<b>Adulte</b> : 2mg/j (6mg/j max et 10mg/semaine max) <b>Enfant de plus de 10ans</b> : Demi dose	Ergotisme,  Nausées,  Vomissements	<b>Hypersensibilité</b> aux dérivés de l'ergot de seigle, maladie artérielle <b>oblitérante</b> , insuffisance <b>coronaire</b> , choc,
<b>Dihydroergotamine</b>	<b>De 16 à 65 ans</b> : Solution endonasale : 1 pulvérisation dans chaque narine en début de crise pouvant être renouvelé après 15 à 30 minutes (4mg/jour max et 24mg /semaine)	Ergotisme ,  Réactions locales transitoire à type d'obstruction nasale et rhinorrhée	hypertension artérielle, <b>infection</b> sévère, insuffisance <b>hépatique</b> sévère, femmes <b>enceintes ou allaitantes</b> , enfant de <b>moins de 10 ans</b> , syndrome de <b>Reynaud</b>

**Tableau 5** : *posologies, effets indésirables et contre-indications des dérivés ergotés*

## **b- Les triptans**

Ce sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques (5HT) avec une puissante affinité pour les 5HT1B et 5HT1D respectivement localisés sur les vaisseaux méningés innervés par les fibres trigéminovasculaires d'une part et sur les terminaisons synaptiques de ces neurones nociceptif et dans le noyau bulbo-spinal du trijumeau d'autre part. Cette **forte affinité** pour les récepteurs sérotoninergiques du cerveau permet de **limiter les effets secondaires vasculaires** induits par les dérivés ergotés.

Cette **double localisation** permet une **double action** :

- ⇒ **vasculaire**, provoquant la constriction des vaisseaux sanguins intracrâniens dilatés responsables de la douleur migraineuse.
- ⇒ **neuronale**, inhibant la libération de neuropeptides pro-inflammatoire et algogènes à l'origine de la douleur migraineuse ainsi que la transmission centrale de l'influx nociceptif (13).

Les triptans ont également une affinité mais **moindre** au niveau des récepteurs 5-HT1A et 5-HT1F. On sait aujourd'hui que l'action d'un triptan sur le récepteur 5-HT1A explique environ 25% de son effet inhibiteur de l'activation trigéminovasculaire et que le récepteur 5-HT1F, grâce à sa localisation présynaptique permet également d'inhiber la transmission du message douloureux.(23) C'est donc la multiplicité des effets des triptans au travers des divers récepteurs de type 5-HT1 qui explique leur remarquable effet antimigraineux au cours de la crise (23).

Le premier triptan, le **sumatriptan, chef de fil** est mis sur le marché pour la première fois en France en 1991. Il devient alors une véritable révolution pour les patients migraineux qui grâce à lui peuvent atténuer ou faire disparaître la crise en moins de 2heures et améliorent également les symptômes d'accompagnement de la migraine : nausée, vomissement, photophobie et phonophobie (36) (26).

A ce jour, sept triptans ayant obtenu l'AMM pour le traitement de la crise de la migraine sont commercialisés en France : le **sumatriptan (IMIGRANE®, IMIJECT®)** chef de fil ; et les autres de deuxième génération apparus plus tard sur le marché : **almotriptan (ALMOGRAN®)**, **élériptan (RELPAX®)**, **frovatriptan (ISIMIG®, TIGREAT®)**, **naratriptan (NARAMIG®)**, **rizatriptan (MAXALT®, MAXALTLYO®)**, **zolmitriptan (ZOMIG®, ZOMIGORO®)** (31).

## Le sumatriptan (IMIGRANE<sup>®</sup>, IMIJECT<sup>®</sup>)

C'est le chef de file des triptans.

Par voie orale l'IMIGRANE<sup>®</sup> à la dose initiale de 50mg est la molécule de premier choix, il a une action rapide et atteint son efficacité maximale au bout de 2heures pour soulager les patients lors d'une crise de migraine. Chez certains patients (environ 3 sur 4) soulagés par une première prise de sumatriptan, des maux de têtes réapparaissent dans les 24 à 48heures. Une deuxième prise est alors nécessaire, en revanche si la première prise n'a pas du tout soulagé le patient, une deuxième prise est alors inutile (35).

Lorsque la voie orale n'est pas utilisable, notamment en cas de vomissement important, on lui préférera la voie nasale (35). L'IMIGRANE<sup>®</sup> pernasale est d'ailleurs le **seul triptan autorisé chez les enfants de plus de 12ans** sur le marché. Il existe 2 dosages différents : l'IMIGRANE<sup>®</sup> 10mg/0,1 ml et l'IMIGRANE<sup>®</sup> 20mg/0,1 ml. Chez les enfants de plus de 12 ans et chez l'adulte les posologies sont de **10 à 20mg** dans **une narine** (attention, une seule narine !) sans dépasser les 40mg par jour (34).

Si le sumatriptan par voie orale ou nasale n'a pas été efficace lors des crises précédentes, il est possible d'avoir recours au sumatriptan sous forme **injectable**: l'IMIGRANE<sup>®</sup> conditionné en seringue de 6mg/0,5ml. La posologie est de **1** injection sous cutané lors de la crise sans dépasser 2 injections par 24 heures (34) (35).

## L'almotriptan (ALMOGRAN<sup>®</sup>)

L'ALMOGRAN<sup>®</sup> se présente sous forme de comprimés dosés à 12,5 mg. La posologie est de 1 comprimé lors de la crise à renouveler si besoin en respectant un minimum d'intervalle de 2 heures et un maximum de 2 comprimés par 24 heures.

## L'élétriptan (RELPA<sup>®</sup>)

L'élétriptan est métabolisé par l'isoenzyme du cytochrome P450 ce qui lui confère un risque accru d'interactions médicamenteuses par rapport aux autres triptans (35). Le RELPA<sup>®</sup> est commercialisé sous forme de comprimé dosé à 20 ou 40mg. Les posologies à respecter sont de 20 à 40 mg par prise sans dépasser 80mg par jour (34).

### Le frovatriptan (ISIMIG<sup>®</sup>, TIGREAT<sup>®</sup>)

Si on le compare au sumatriptan, le frovatriptan est **moins efficace** et présente **plus d'effets indésirables** (35). On le retrouve dans des spécialités qui sont l'ISIMIG<sup>®</sup> et le TIGREAT<sup>®</sup> sous forme de comprimés dosés à 2,5mg. La posologie est de 1 comprimé lors de la crise à renouveler au minimum 2 heures après en cas de réapparition de la céphalée uniquement si la première prise s'est avérée efficace sur le douleur (34).

### Le naratriptan (NARAMIG<sup>®</sup>)

Il a été développé avec comme objectif l'amélioration de la faible biodisponibilité orale du sumatriptan mais son absorption est plus lente, il a donc une action **moins rapide que le sumatriptan**. En revanche, il expose à **moins de récurrence de crises**. Il est utile chez des patients qui préfèrent réduire le risque de récurrence plutôt que privilégier la rapidité d'action du sumatriptan (35). Réservé à l'usage hospitalier, le naratriptan est conditionnée en comprimés de 2,5 mg. La posologie à respecter est de 1 comprimé en cas de crise sans dépasser les 2 comprimés soit 5mg par jour (34).

### Le rizatriptan (MAXALT<sup>®</sup>, MAXALTLYO<sup>®</sup>)

Le rizatriptan est commercialisé sous 2 formes : le MAXALT<sup>®</sup> en comprimé de 5 et 10mg qui s'avale avec un peu d'eau et le MAXALTLYO<sup>®</sup> qui est la version sublingual (lyoc) qui se laisse fondre sous la langue. On n'observe aucune différence dans le délai d'action des 2 formes. En revanche par **voie orale**, la prise alimentaire augmente considérablement le Tmax qui est le temps au bout duquel est atteinte la concentration maximale (de 1-6 heures à 2-9 heures). On conseillera donc une prise à distance de l'alimentation par voie orale ou alors basculer sur une forme lyoc en cas de prise alimentaire (37). Les posologies sont les mêmes pour les 2 formes : 5 à 10mg lors de la crise en respectant un maximum de 20mg par jour(34).

### Le zolmitriptan (ZOMIG<sup>®</sup>, ZOMIGORO<sup>®</sup>)

Le zolmitriptan est également disponible sous 2 formes par voie orale : le ZOMIG en comprimé à avaler et le ZOMIGORO qui se laisse fondre sous la langue. Dans les deux cas on retrouve des comprimés dosés à 2,5mg et une posologie de 1 comprimé lors de la crise en respectant un maximum de 5mg par 24 heures (34).

### Modalité de prise

L'administration d'un triptan, quel qu'il soit doit avoir lieu exclusivement lors de la phase **céphalalgique** de la migraine. A la différence des AINS, on ne prend jamais un triptan pendant l'aura car son effet vasoconstricteur se rajouterait à la vasoconstriction caractéristique de cette phase. Le patient doit absolument attendre l'apparition de la **douleur** signant la **vasodilatation** des vaisseaux.

**NB** : Pour n'importe quel triptan, si la première dose n'a pas soulagé le patient, une seconde dose ne doit pas être prise lors de la même crise car aucun avantage n'a été démontré.

### Choix d'un triptan

Les études montrent qu'il existe une variabilité interindividuelle puisque la **biodisponibilité** et le **métabolisme** diffèrent d'un triptan à l'autre. Un patient non répondeur à une molécule peut donc répondre à une autre molécule. Il n'est pas possible de prédire la réponse d'un patient à un triptan. C'est pourquoi il est nécessaire d'essayer **un même triptan** sur **trois crises** et en cas d'échec d'en proposer un autre. (38)

	Sumatriptan	Naratriptan	Zolmitriptan	Rizatriptan	Élétriptan	Frovatriptan	Almotriptan
<b>Biodisponibilité (%)</b>	14	60-70	40-46	40-45	50	24-30	80
<b>Tmax (h)</b>	1,5	3,5	1,5	1,3	1	2-4	2-3
<b>Métabolisme orale</b>	MAO	P450	MAO/P450	MAO	P450	-	P450/MAO

**Tableau 6** : principales caractéristiques pharmacocinétiques des triptans (37)

### Effets indésirables des triptans

Les médecins considèrent parfois les triptans comme dangereux et hésitent à les utiliser craignant majoritairement un risque coronarien. Pourtant dans des conditions d'utilisations correctes, ces molécules sont plutôt bien tolérées et même si le risque d'effets indésirables existe toujours, il reste faible (39).

Ces effets indésirables sont rares, mineurs et transitoires et si l'on prévient et rassure le patient, ils s'en trouvent minimisés. Ils sont plutôt variés, avec des nausées, vomissements, sensation de malaise ou vertige et des effets indésirables **vasomoteurs** que l'on regroupe sous le terme **de syndrome des triptans**. Autrement appelé «**l'effet triptans**», le **syndrome des triptans** se traduit par une **température anormale**, des **douleurs thoracique**, des **bouffées de chaleur**, une sensation de **constriction** au niveau de la **gorge** et de la **poitrine** et parfois même une **exacerbation momentanée de la céphalée** (39).

Fait important à considérer, dans les études médicament contre placebo, la proportion d'effets indésirables dans le groupe placebo est élevée et le même type d'effets indésirables sont relevés dans les 2 groupes, parfois même l'intensité est décrite comme plus forte dans le groupe placebo. Cela peut être dû en partie à la difficulté à reconnaître les effets des médicaments et à ceux de la crise migraineuse (39).

### Contre-indications des triptans

Les contre-indications sont très importantes chez les triptans, puisque leur non-respect peut entraîner des complications cardiaques.

Ils sont contre-indiqués chez les sujets de **moins de 17 ans** (sauf pour le spray nasal à partir de 12ans) et ceux de **plus de 65 ans** surtout si le patient présente un terrain cardiaque et en cas (34) :

- d'antécédent de **cardiomyopathie ischémique** ou d'**angor** d'effort ou de repos
- d'antécédent d'**HTA** (hypertension artérielle mal contrôlée)
- d'antécédents d'**infarctus cérébral**
- de syndrome de **Wolff-Parkinson-White** qui se traduit par transmission anormale et très rapide de l'influx électrique des oreillettes vers les ventricules

- d'insuffisance **hépatique** et/ou **rénale sévère**
- de **colite ischémique** due aux triptans qui correspond à une anoxie d'origine circulatoire de la paroi colique
- de **syndrome de Raynaud**, il s'agit d'un trouble chronique de la circulation sanguine se manifestant par des engourdissements ou des douleurs des extrémités (le plus souvent au niveau des mains)
- d'association avec les **dérivés ergotés**

**Explication :** *les dérivés ergotés se comportent également comme des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1D</sub> de la sérotonine, un non-respect de la contre-indication favorise un risque survenue d'une HTA et d'accidents ischémiques par addition d'effets vasomoteur. Un délai d'au moins 6 heures après la prise d'un triptan doit être respecté avant la prise d'un ergoté. En revanche l'inverse nécessite un délai de 24heures.*

- d'association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (**IMAO**) comme le propranolol utilisé en traitement de fond

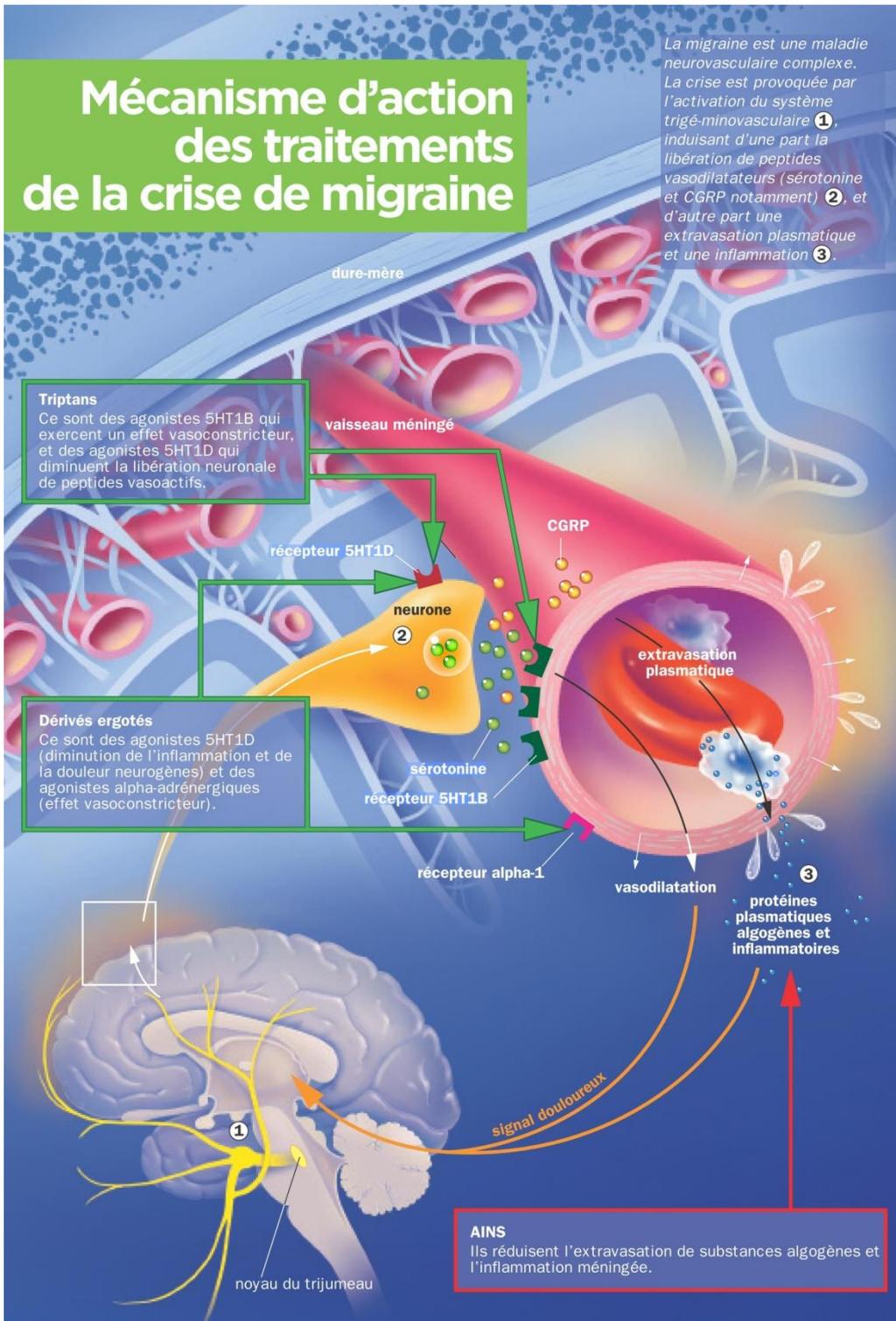
**Explication :** *les triptans sont synthétisés par modification chimique de la molécule de sérotonine. Les triptans qui conservent la chaîne latérale de la sérotonine sont des substrats de la MAO-A ce qui se traduit par l'accumulation du principe actif résultant d'interactions pharmacocinétique en cas d'association au IMAO(37).*

### Les triptans

Principes actifs	Posologie (crise)	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Sumatriptan</b>	Voie orale : <b>50mg</b> Max : 100mg/24 <b>Pernasale : à partir de 12ans * : 10 à 20mg</b> Max : 40mg /24h	Nausée/Vomissement  Malaise/vertige	Hypersensibilité  Antécédents cardiaques /HTA/Wolff-Parkinson-White
<b>Almotriptan</b>	<b>12,5mg</b> Max : 25mg/24h	Effet triptans :	Insuffisance hépatique/rénale
<b>Elétriptan</b>	<b>20 à 40mg</b> Max : 80mg /24h	- Température élevée - Douleur thoracique - Bouffée de chaleur	Syndrome de Reynaud
<b>Frovatriptan</b>	<b>2,5 mg</b> Max : 5mg/24h	- Construction au niveau de la gorge et de la poitrine	Association aux dérivés ergoté / IMAO
<b>Naratriptan</b>	<b>2,5 mg</b> Max : 5mg/24h	Exacerbation de la céphalée	
<b>Rizatriptan</b>	<b>5 à 10mg</b> Max : 20mg/24h		
<b>Zolmitriptan</b>	<b>2,5 mg</b> Max : 5mg/24h		

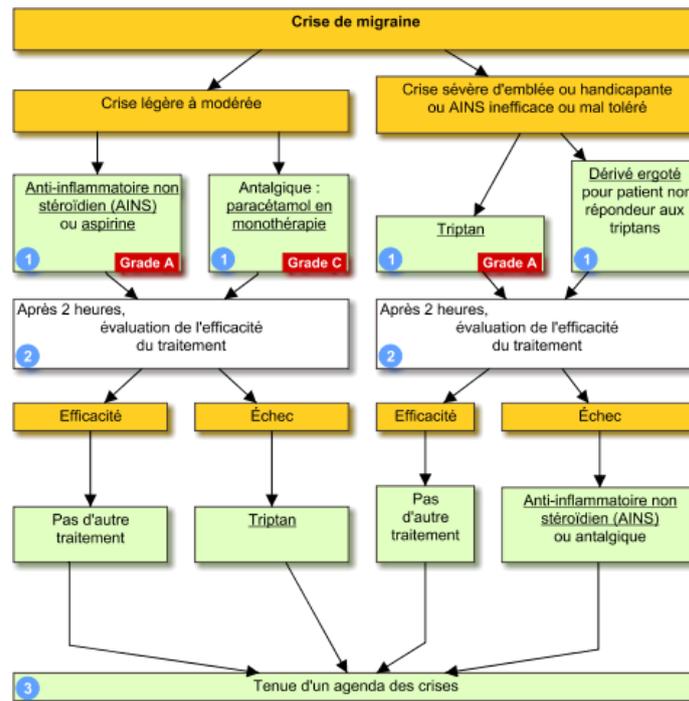
**\*Seul triptan disponible pour les enfants**

**Tableau 7 : Posologies, effets indésirables et contre-indications des triptans**



**Figure 7 :** Point d'impact des médicaments de la crise migraineuse

### 1.3 Stratégie thérapeutique de la crise migraineuse



#### Crise de migraine légère à modérée

En première intention le traitement repose sur soit :

- ⇒ une prise d'antalgique ou AINS en association avec le métoclopramide
- ⇒ une prise d'antalgique en monothérapie
- ⇒ ou bien sur les dérivés ergotés

On réévalue l'efficacité du traitement 2 heures après, si le traitement est efficace on s'arrête là.

En revanche si au bout de 2 heures pour la prise d'AINS ou d'antalgique avec ou sans antiémétique, et au bout de 24 heures pour les dérivés ergotés la crise n'est pas soulagée, on recommande la prise d'un triptan en deuxième intention ; en cas d'inefficacité on recommande de changer de triptans et en dernière intention d'associer un triptan avec un AINS.

#### Crise de migraine d'emblée sévère/ handicapante ou AINS mal toléré ou inefficace

Le traitement repose sur la prise d'un triptan le plus vite possible dès le début de la crise. Comme pour le traitement de la crise légère à modérée, si le triptan est inefficace on change de triptans.

## 2 Les traitements de fond

On les utilise **en plus** du traitement de la crise. Ils visent à réduire l'intensité et la fréquence des crises et à améliorer la réponse aux traitements de la crise.

### 2.1 Décision de la mise en place d'un traitement de fond

Habituellement ils s'adressent à des patients présentant au moins 3 crises par mois. Dans la pratique, **la décision revient aux patients**, parfois certains patients présentant plus de 3 crises par mois mais qui sont bien contrôlés par les traitements de crise ne seront pas demandeurs d'un traitement de fond. A l'inverse certains patients dont les crises sont plus espacées mais plus sévères, plus longues, avec un retentissement important sur la qualité de vie et mal contrôlés par les traitements de crises seront demandeurs d'un traitement de fond ; toutefois, on observe une diminution de cette population depuis l'apparition des triptans. (40)

### 2.2 Les molécules disponibles

#### Les $\beta$ -bloquants

Si l'on ne retient que les études contrôlées effectuées en double aveugle, d'une durée suffisamment prolongée et portant sur un nombre assez élevé de sujets, on dénombre aujourd'hui 5  $\beta$ -bloquants dont l'efficacité est comparable dans le traitement de fond de la migraine :

- le **propranolol (AVLOCARDYL®)**,
- le **timolol (TIMACOR®)**,
- le **métoprolol (LOPRESSOR®, SELOKEN®)**,
- l'**aténolol (TENORMINE®)**,
- le **nadolol (CORCARD®)** (41).

Seuls le propranolol et le métoprolol ont obtenu l'AMM en France dans le traitement préventif de la migraine aux posologies respectives de 40 à 240 mg par jour et 100 à 200mg par jour.

Leur pouvoir antimigraineux est comparable, toutefois, le **propranolol** est le médicament préventif des crises de migraine de **premier choix** en raison de son **efficacité bien établi** et de son **profil d'effets indésirables acceptables**. Environ 60% des patients y sont répondeurs (42).

La dose dans le traitement préventif de la migraine est généralement la même que pour les autres affections. L'adaptation de posologie se fera quand même de manière **empirique** afin de **ne pas modifier la tension artérielle et le rythme cardiaque du patient**.

Ils agissent en diminuant la pression artérielle systémique par vasodilatation, ainsi que les neurotransmissions sérotoninergiques centrales et ont un effet stabilisateur de membrane. L'utilisation des  $\beta$ -bloquants est **plus propice à la migraine sans aura** puisque dans la migraine avec aura il y a un risque d'aggravation de la sévérité de l'aura.

Il existe des interactions médicamenteuses avec la floctafénine, le sultopride et le rizatriptan. Avec le propranolol les concentrations plasmatiques du **rizatriptan** et du **zolmitriptan** peuvent être augmentées jusqu' à 80% puisque le propranolol inhibe l'activité de la MAO-A et ralentit le métabolisme des molécules dégradées par cette enzyme. Par précaution on respectera un décalage d'au moins 2 heures entre la prise de propranolol et de rizatriptan. Pour le zolmitriptan, l'association reste possible, mais le risque d'interaction fait l'objet d'une précaution d'emploi : la dose maximale à ne pas dépasser est de 5 mg/24 h (39).

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- **l'asthénie**
- **diminution de la résistance à l'effort**

Ils sont difficilement supportés chez une population jeune ou chez les sportifs.

On retrouve aussi un profil d'effets indésirable principalement constitué de :

- troubles cardiaques (insuffisance cardiaque, bradycardies, hypotension)
- bronchospasme

Plus rarement il est aussi possible que ces médicaments provoquent des **cauchemars**, une **insomnie**, une **impuissance** et/ou l'exacerbation d'un **phénomène de Reynaud**.

Ils sont contre-indiqués en cas :

- d'asthme, de troubles respiratoires obstructifs,
- d'insuffisance cardiaque décompensée,
- de blocs auriculoventriculaires de haut degré,
- de bradycardies importantes (26) (41).

### Les antisérotoninergiques

On retrouve le **pizotifène (SANMIGRAN®)** qui est un dérivé tricyclique possédant des activités antisérotoninergiques, antihistaminergique et est faiblement anticholinergique.

La posologie est habituellement de 1,5 mg par jour soit 3 comprimés qui peuvent être pris en une prise le soir. Cette posologie est atteinte progressivement pour limiter le risque de somnolence et de lassitude malheureusement quasi-systématique tout comme l'effet oréxigène.

Ses effets secondaires gênants sont :

- la prise de poids
- la somnolence (41) (43).

L'**oxétorone (NOCERTONE®)** possède des propriétés pharmacologiques antisérotoninergique, antihistaminergique, antiémétique et antalgique. On la dose usuellement à 120 mg soit 2 comprimés par jour mais peut être porté à 180 mg soit 3 comprimés par jour dans les cas rebelles.

Le principal effet secondaire est la **somnolence** (cependant moindre que le pizotifène) qui peut cependant être limitée par la prescription en **une seule prise vespérale** et dans de rares cas une diarrhée sévère qui cède à l'arrêt du traitement. (44) (41)

La **flunarizine (SIBELIUM®)** est un antimigraineux spécifique qui agit par antagonisme calcique, qui se traduit par une protection vis-à-vis de la surcharge calcique cellulaire et de ses conséquences nocives, une inhibition des spasmes vasculaires au niveau des fibres musculaires lisses des parois artérielles et par une amélioration de la microcirculation en favorisant la déformabilité des globules rouges. Elle est utilisée à des doses usuelles de 5mg pouvant être augmentée à 10 mg en cas d'effets insuffisants. Ce n'est **pas un traitement de première intention**, elle ne doit être utilisée que lorsque les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés. En cas d'absence d'efficacité après 2 mois de traitement, il est recommandé de ne pas poursuivre la prise du médicament. Même si le traitement est jugé efficace, il ne devra pas être poursuivi plus de 6 mois (45).

Les principaux effets secondaires sont :

- la dépression (donc contre indiqué s'il existe un terrain dépressif même ancien),
- la prise de poids,
- l'augmentation de l'appétit
- la somnolence qui fait conseiller **la prise au coucher**.

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de **maladie de parkinson** ou de **dépression** même ancienne (41).

Avant son arrêt de commercialisation en mai 2015, on retrouvait le **méthylsergide (DESERNIL®)** qui est un dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle.

Ses effets secondaires **fréquents** restent **mineurs** :

- nausées,
- troubles du transit,
- sensations vertigineuses,
- insomnies.

Mais ses effets secondaires **rares** sont **graves** :

- **l'ergotisme**, intoxication par l'ergot de seigle se manifestant sous forme de symptômes convulsifs (convulsions, nausées, maux de têtes, hallucinations) ou gangréneux
- **fibrose rétro péritonéale**.

Par précaution, afin d'éviter la fibrose, le méthylsergide devait être interrompu pendant 1 mois tous les 4 à 6 mois (41) (46).

## Les antiépileptiques

Le **topiramate (EPITOMAX®)** est le seul antiépileptique ayant une **AMM** en France pour le traitement de fond de la migraine.

L'effet sur la migraine est évoqué à partir d'une activité anti nociceptive au niveau des récepteurs des neurotransmetteurs excitateurs et des canaux ioniques mais son mécanisme d'action dans cette indication n'est pas clairement expliqué.

Chez l'adulte la posologie usuelle dans le traitement de fond de la migraine (**inférieur aux posologies utilisées pour les crises d'épilepsie**) est de 50 mg, 2 fois par jour et doit être atteinte par pallier.

On recense comme effets indésirables les plus fréquents :

- des étourdissements,
- un trouble de l'équilibre et de l'élocution,
- un ralentissement psychomoteur,
- des paresthésies,
- la somnolence,
- la nervosité,
- une difficulté de mémorisation et de concentration,
- des troubles visuels et olfactifs,
- l'anorexie, la nausée et l'asthénie (47) (41).

*Conseils aux patients :*

- ⇒ Une déshydratation favorise certains de ces effets indésirables, il faut donc **boire** suffisamment dans la journée surtout avant ou pendant un effort physique ou lors de fortes chaleurs.
- ⇒ Une augmentation de la température est possible, il faut se **rafraichir régulièrement** particulièrement en période de fortes chaleurs. (47).

Le topiramate est contre-indiqué en cas d'antécédent de myopie, de lithiase rénale et d'hypersensibilité aux sulfamides (48).

Le **valproate de sodium (DEPAKINE®)**, très utilisé dans le traitement de fond de la migraine n'a **pas d'AMM** en France mais une efficacité préventive établie sur les crises de migraine à raison de 500mg à 1500mg par jour, du même ordre de grandeur que celle du propranolol et les effets indésirables sont en général acceptables.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont :

- des troubles digestifs
- prise de poids
- la sédation.

Plus rarement (réversibles à l'arrêt du traitement) :

- des tremblements
- la perte de cheveux
- des troubles hématologiques

Ce médicament est contre-indiqué en cas de pathologies hépatiques et motive un contrôle des fonctions hépatiques via un dosage des enzymes hépatiques avant une instauration et lors des 6 premiers mois de traitement (48).

Le valproate de sodium est **tératogène** avec un risque malformatif chez des enfants exposés in-utero. Son utilisation est à bannir tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

La **gabapentine (NEURONTIN®)** est une molécule dont l'efficacité, de forte puissance, n'a été démontrée que dans un unique essai clinique mais ne dispose **pas d'AMM** en France dans la prophylaxie de la migraine.

Ces effets indésirables sont nombreux :

- nausées / vomissements,
- convulsions,
- sensations vertigineuses,
- ataxie (trouble de la coordination des mouvements d'origine neurologique),
- somnolence (48).

*Un antidépresseur tricyclique : LAROXYL® ou ELAVIL®*

L'**amitriptyline** (LAROXYL® ou ELAVIL®) est un antidépresseur tricyclique inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Environ 50% des patients y sont répondeurs. Il est utilisé à des doses nettement plus faibles que pour la dépression : 20 à 50 mg par jour, en effet dans les études portant sur les migraineux déprimés il n'y a **pas de parallélisme strict entre l'amélioration de la migraine et celle de la dépression à ces doses-là.**

On l'emploie surtout dans les céphalées dites « mixtes » dans lesquels les patients souffrent à la fois de migraines et de céphalées de tension (Mylecharane et Tfelt-Hansen 1993).

Les effets secondaires fréquents rapportés aux doses utilisés dans la migraine sont :

- la prise de poids,
  - la somnolence
  - troubles atropiniques (sécheresse buccal, troubles urinaires, de la vision, constipation)
- (41) (47).

Principes actifs	Posologie (par jour)	Effets indésirables	Contre-indication
<b>Les <math>\beta</math>-bloquants</b>			
<b>Propranolol</b>	40 – 240mg	Fréquents : asthénie, mauvaise tolérance à l'effort	Asthme, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardies
<b>Métoprolol</b>	100-200mg	Rares : insomnies, cauchemars, impuissance	<b>NB : Possibilité d'aggraver les migraines avec aura</b>
<b>Les antisérotoninergiques</b>			
<b>Pizotifène</b>	1,5 mg à doses progressive	Prise de poids	Glaucome par fermeture de l'angle Adénome prostatique évolué
<b>Oxétorone</b>	120mg max 180mg en une prise le soir	Somnolence	Hyperprolactinémies Epilepsie
<b>Flunarizine</b>	5 à 10mg (pas plus de 6 mois consécutifs)	Augmentation de l'appétit Syndrome dépressif retardé (flunarizine)	Antécédent de symptôme dépressif Maladie de parkinson Enfant < 12 ans Syndrome extrapyramidal
<b>Un antiépileptique</b>			
<b>Topiramate</b>	50mg 2x/jour	Etourdissements Troubles de l'équilibre, de l'élocution, visuels et olfactifs Ralentissement psychomoteur Somnolence/nervosité Difficulté de mémorisation/Concentration Nausée/Asthénie Risque Tératogène	Antécédent de myopie Lithiase rénale Hypersensibilité aux sulfamides
<b>Un antidépresseur tricyclique</b>			
<b>Amitriptyline</b>	20 à 50 mg, posologie atteinte progressivement, en 1 ou 2 prises	Prise de poids Somnolence Sécheresse de la bouche	Glaucome Adénome prostatique Trouble du rythme cardiaque

**Tableau 8 :** Posologies, effets indésirables et contre-indications des traitements de fond de la migraine ayant obtenu l'AMM en France

### 2.3 Choix du traitement de fond

Il n'existe pas d'essai comparatif qui a démontré la supériorité d'un traitement de fond à un autre. Le choix du premier traitement va se faire avec le **patient** et tient compte (40) :

⇒ de **ses effets secondaires et contre-indications**,

- une femme jeune préférera éviter les traitements qui font prendre du poids comme le pizotifène ou le valproate de sodium
- chez un sujet sportif les  $\beta$ -bloquants ne sont pas conseillés puisqu'ils diminuent la résistance à l'effort et risquent d'altérer la qualité de vie du patient et donc de faire diminuer son observance
- chez la femme enceinte, la valproate de sodium est à bannir

⇒ des **pathologies associées** du patient,

- en cas d'hypertension artérielle les  $\beta$ -bloquants seront souvent utilisés en première intention,
- en cas de syndromes dépressifs ou de céphalées de tension ça sera plutôt l'amitriptyline
- on évitera au contraire les  $\beta$ -bloquant et la flunarizine qui peuvent entraîner ou aggraver un épisode dépressif

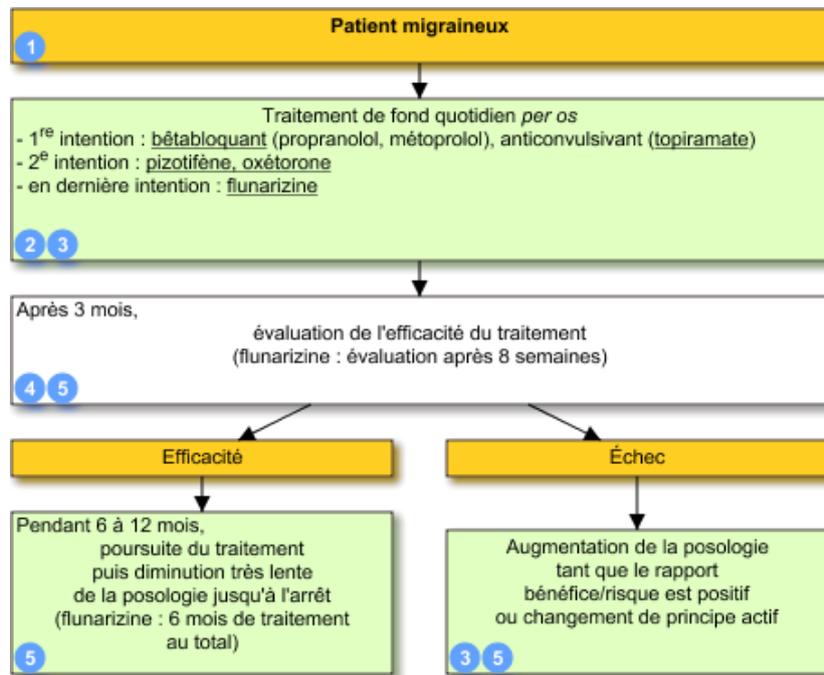
⇒ du **caractère des crises migraineuses**,

- en cas de crises fréquentes de migraine avec aura, on évitera les  $\beta$ -bloquants qui aggrave l'aura par leur caractère lipophile et donc leur confère un fort passage dans la barrière hémato-encéphalique
- les migraines du réveil sont souvent sensibles à l'oxétorone ;

⇒ des éventuelles **interactions avec les médicaments de crise**.

- Les  $\beta$ -bloquants peuvent potentialiser les effets vasoconstricteurs du tartrate d'ergotamine
- les antisérotoninergiques ne doivent pas être associés au sumatriptan afin d'éviter la survenue d'un syndrome sérotoninergique.

## 2.4 Règles d'utilisation d'un traitement de fond



On commence toujours en **monothérapie** avec la dose **la plus faible**.

Si le traitement est bien toléré on augmente progressivement la posologie afin d'éviter au maximum l'apparition d'effets secondaires jusqu'à trouver **la dose efficace**. On poursuit pendant 3 mois à la dose efficace et on mesure à l'aide d'un calendrier de crise l'efficacité. Le critère de jugement de l'efficacité d'un traitement de fond est défini en 2000 par l'ISH par la **fréquence mensuelle des crises**. Si le nombre de crises est significativement réduit on continue encore pendant 6 mois puis on diminue les doses jusqu'à arrêt ou au moins jusqu'à trouver la dose efficace minimale quitte à être repris si la fréquence des crises augmentent à nouveau (49).

Chez les patients, dont la **fréquence des crises est élevée** et qui ont une histoire **d'abus médicamenteux** et des antécédents **d'échecs répétés** de plusieurs médicaments de fond, il nous semble préférable, si un traitement de fond est efficace, de le poursuivre au moins **un an** (40).

En cas **d'échec au bout de 3 mois**, il y a plusieurs possibilités :

- ⇒ on augmente la posologie uniquement en l'absence d'effets indésirables à la posologie initiale
- ⇒ un autre traitement de fond est proposé

⇒ on peut également envisager l'association de 2 traitements préventifs à faible dose dans le but de réduire les effets indésirables de chaque molécule.

En cas d'échec répétitif, il faut évaluer l'observance ou bien rechercher un abus médicamenteux.

### 3 Traitements non médicamenteux

La relaxation, le rétrocontrôle et les thérapies cognitives de gestion du stress ont fait preuves d'**efficacité** et peuvent être proposés dans certains cas en fonction du profil psychologique du patient, particulièrement en cas **d'anxiété associé**, d'une **mauvaise gestion de stress** mais aussi pour ceux qui **refusent** ou ne **tolèrent pas les traitements pharmacologiques**. L'objectif de l'utilisation de l'une de ses techniques non médicamenteuse est la **prévention au long cours** de la **survenue de crise** et non le traitement de la crise sur le moment. Il s'agit donc de modalité de traitement prophylactique (17). Ces traitements sont plus efficaces que les  $\beta$ -bloquant chez les enfants pour lesquels le stress est un facteur déclenchant important d'une crise migraineuse.

#### 3.1 Relaxation

On distingue 2 techniques de relaxation, la **relaxation musculaire progressive de Jacobson** et le **training autogène de Schulz**.

La **relaxation musculaire progressive**, consiste à apprendre aux patients à différencier les sensations de **contraction** et de **décontraction** des différents segments musculaires.

Le **training autogène** est issu de l'auto-hypnose, cette technique est basée sur la sensation progressive de **lourdeur** et de **chaleur** dans les différents segments corporels puis il y a une induction d'une sensation de **ralentissement** du rythme respiratoire et cardiaque. Enfin, en fin de séance on propose au patient une **image mentale de bien-être**.

Quelle que soit la technique, l'apprentissage idéal comprend une dizaine de séance et nécessite un entraînement régulier à la maison. Selon une méta-analyse du Headache consortium ces deux techniques semblent avoir des **résultats équivalents**. La pratique et le choix de l'une ou l'autre dépend plus des habitudes du thérapeute que d'indications spécifiques.

Chez les migraineux, l'apprentissage de la relaxation présente plusieurs intérêts :

- ⇒ Une meilleure **maîtrise de soi**, notamment face aux réactions anxieuses liées à l'apparition des crises

- ⇒ le **relâchement des tensions musculaires** et donc l'amélioration de la composante douloureuse liée à ces tensions
- ⇒ la **réduction de l'hyperactivité sympathique** (tachycardie, sueurs) liée au stress

Le patient migraineux acquiert ainsi un sentiment de maîtrise sur ses symptômes.

### 3.2 **Rétrocontrôle (ou biofeedback)**

Le rétrocontrôle est dans la plupart des cas **associé aux techniques de relaxation**.

Cette technique consiste à transformer un paramètre physiologique (ex : tension musculaire, tension artérielle, pouls, conductance cutanée, température cutané) en un signal visuel ou sonore auquel le patient a accès. Cela permet aux patients à apprendre à **contrôler volontairement** des **paramètres physiologiques** considérés comme **involontaires**. L'apprentissage nécessite habituellement une douzaine de séance auquel un apprentissage de la respiration diaphragmatique et une visualisation relaxante seront associés (17).

Une méta-analyse de 55 études incluant des patients migraineux (Nectoriuc et Martin, 2007) a permis de calculer une taille d'effet égale à 0,58 dénotant une efficacité moyenne. L'efficacité du biofeedback se maintenait sur 17 mois en moyenne et était particulièrement notable sur la fréquence des crises de migraine, l'efficacité personnelle perçue, les symptômes associés de dépression et d'anxiété.

### 3.3 **Thérapie de gestion du stress**

Les thérapies cognitives et comportementales permettent une reformulation des croyances souvent erronées sur la maladie et sur le rôle à adopter avec apprentissage des stratégies de coping (« faire avec »). Elles ont pour but **d'améliorer les pensées** et les **comportements nuisibles** à la santé physique et psychique d'un individu. Ce sont des prises en charges courtes, une douzaine de séances, d'un commun accord entre un patient et son thérapeute dont le but sera de faire « accoucher » son patient de réponse à ses problèmes (17).

Autre que les techniques de relaxation, **l'aromathérapie, la phytothérapie, l'homéopathie** et **l'oligothérapie** peuvent être utilisés pour soulager la crise migraineuse.

### 3.4 L'aromathérapie

Les huiles essentielles (HE) de **gaulthérie** (présence de salicylés), de **menthe poivrée** ou de **lavande aspic** à raison de 1goutte 3 à 5 fois par jour en application sur les tempes sont conseillées par certains laboratoires d'aromathérapie, en cas de crise de céphalées.

Attention les huiles essentielles sont contre-indiqués chez la femme enceinte ou allaitante, chez le sujet épileptique et les enfants de moins de 7ans. Cependant, à l'heure actuelle aucune étude clinique n'a analysé l'intérêt des huiles essentielles pour prévenir ou traiter la crise migraineuse (50).

On trouve aussi en officine **des complexes d'huiles essentielles**. Par exemple le roller « Maux de tête » du laboratoire **PuresSENTIEL**. Il n'est pas spécifique aux migraines mais aux maux de têtes en général.

Ces 9 huiles essentielles : basilic, camomille romaine, eucalyptus, lavande, menthe poivrée, myrte, origan, ravinsara, romarin ont des vertus, **apaisantes, calmantes et relaxantes**



### 3.5 La phytothérapie

La **grande camomille** peut être utilisée sous formes de gélules dans la prévention des crises chez l'adulte. 5 études cliniques en double-aveugle et randomisées ont évalué l'efficacité des parties aériennes de la grande camomille en prévention des migraines. Les gélules sont à prendre pendant ou après un repas et le traitement ne doit pas être pris en continu, des fenêtres thérapeutiques doivent être observées afin d'éviter tout risque de toxicité chronique. Attention, certains patients ont tendance à penser que tout ce qui est naturel ne présente aucun risque or la grande camomille a montré des effets tératogènes chez l'animal, elle est donc fortement déconseillée chez la femme enceinte (51).



Les extraits de racines de **pétasite** à raison de 50 à 75mg 2x/jour pendant 3 mois environ peuvent être efficaces en prévention de la crise migraineuse. Toutefois la feuille de pétasite est inscrite sur la liste IV.7.B de la Pharmacopée Française regroupant les plantes médicinales ayant un rapport bénéfice/risque défavorable pour une utilisation traditionnelle. Les officines Françaises ne doivent donc pas en commercialiser, en raison d'une hépatotoxicité importante, néanmoins le pétasite reste commercialisé dans d'autres pays et se trouve donc sur internet (50). Il convient donc de sensibiliser les patients et leur déconseiller l'achat sur internet.

### 3.6 L'homéopathie

Bien que les quelques études randomisées en double aveugle contre placebo concluent (sauf une) à l'absence de différence entre le traitement homéopathique et le placebo dans la prévention des migraines, il existe quelques recommandations de souches homéopathiques de la part des laboratoires : L'homéopathie peut être associée aux antalgiques en cas de crise de céphalée. Selon les modalités, il est conseillé de prendre **3 granules de la souche appropriée toutes les demi-heures**. Si besoin, il est possible d'alterner plusieurs remèdes (50).

Les souches sont définies selon plusieurs éléments :

**En fonction de la cause :**

- une fatigue musculaire, *Rhus toxicodendron* 9 CH ;
- une fatigue oculaire, *Onosmodium* 9 CH ;
- un excès alimentaire, *Nux vomica* 9 CH ;
- une insolation, *Glonoinum* 9 CH ;
- un effort intellectuel, *Calcarea phosphorica* 9 CH ;
- un temps froid et humide, *Dulcamara* 9 CH ;
- un coup de froid, *Belladonna* 9 CH ;
- une contrariété, *Natrum muriaticum* 9 CH ;
- une constipation, *Bryonia* 9 CH ;
- la ménopause, *Lachesis* 9 CH ;
- une odeur forte, *Ignatia* 9 CH.

**En fonction de la clinique de la douleur :**

- avec battement, *Belladonna* 9 CH ;
- avec troubles ophtalmiques, *Iris versicolor* 9 CH ;
- avec joue rouge à droite, *Sanguinaria canadensis* 9 CH ;
- avec éructations, *Sanguinaria canadensis* 9 CH ;
- précédée de faim impérieuse, *Psorinum* 9 CH ;
- avec diarrhée, *Natrum sulfuricum* 9 CH ;
- avec tête chaude et extrémités froides, *Carbo vegetabilis* 9 CH ;
- avec soif, *Bryonia* 9 CH.

Les laboratoires **LEHNING** commercialisent la spécialité **PHAPAX®** qui est un mélange des souches *Cyclamen 3DH*, *Gelsemium 4DH*, *Chelidonium 3DH*, *Sanguinaria 4DH*, *Argentum nitricum 6DH*, *Cimicifuga 4DH*, *Digitalis 2DH* et *Melilotus 2DH* à parties égales. La solution buvable se prend à raison de 20 gouttes chez l'adulte et 10 gouttes chez l'enfant, 3 fois par jour, à mettre dans un peu d'eau et garder sous la langue avant d'avaler. 20 à 40 gouttes supplémentaires sont à prendre en cas de crise.

Le traitement est compatible avec la **grossesse** et l'**allaitement**.



### 3.7 L'oligothérapie

Le **cobalt** peut être conseillé à raison de 1 ampoule 1 jour sur 2 pour éviter les récurrences (51).



## IV- Le rôle du pharmacien d'officine

### 1 Distinguer la migraine des autres céphalées

Il ne faut pas confondre la migraine avec d'autres maux de têtes. Lorsqu'un patient se présente au comptoir en se plaignant de maux de têtes, nous nous devons de lui poser quelques questions afin d'écartier une éventuelle céphalée secondaire aux conséquences plus graves et qui nécessiterait un examen neurologique plus approfondi voire une prise en charge d'urgence.

Plusieurs **signes d'alertes** sont reconnaissables pour écartier le diagnostic de migraine et établir un diagnostic s'orientant vers une céphalée secondaire (méningite, artérite temporale, tumeur, accident vasculaire cérébral, glaucome aigu, hématomes sous duraux, hypertension artérielle ou intoxication au monoxyde de carbone) :

- une **intensité** de céphalées jamais ressentie auparavant et qui s'aggrave de crises en crises pouvant aller jusqu'à troubler le sommeil
- une **température anormale** sans cause évidente
- des **vomissements** qui précèdent ou suivent la céphalée
- des signes associés tels qu'une **paralysie faciale**, des **troubles du langage** ou des **troubles moteurs**
- maux de têtes **persistants** malgré la prise de médicaments (35).

### 2 Rôle de dépistage

80% des migraineux ne consulte qu'un seul professionnel de santé : le pharmacien ! Certains d'entre eux ne savent peut-être même pas qu'ils sont sujets à des crises migraineuses et traitent leur maux de têtes systématiquement avec des antalgiques. Des demandes récurrentes d'antalgiques de la part d'un patient se plaignant souvent de maux de tête doivent faire suspecter une migraine.

Afin d'orienter un peu le diagnostic, 4 questions peuvent être posées :

- 1 « Votre douleur est-elle pulsatile ? »
- 2 « Avez-vous une intolérance à la lumière ou aux bruits lors de vos céphalées ? »
- 3 « Est-ce que des nausées et/ou vomissements accompagnent vos céphalées ? »
- 4 « Avez-vous du mal à assumer vos activités ? »

Si le patient réponds « oui » à au moins 3 des questions précédentes, il y a plus de 90% de risque qu'il souffre de migraine (52). Dans ces cas-là on peut se permettre de conseiller au patient de consulter son médecin généraliste qui pourra si besoin l'orienter vers un spécialiste pour une prise en charge plus adapté.

### 3 Cas de comptoir

#### 3.1 Les patients céphalalgiques

Ce sont les patients que l'on voit au comptoir, se plaignant de maux de tête et qui demandent par exemple du paracétamol ou de l'ibuprofène pour soulager leurs céphalées sans présenter d'ordonnance, ce qui incite à penser qu'ils ne consultent pas pour leurs maux de tête.

Aucun examen ne permet de diagnostiquer la migraine, l'interrogatoire du patient est donc une étape capitale avant de lui proposer des médicaments.

Nous commençons par laisser le patient **s'exprimer sur ce qu'il ressent**, ensuite nous lui posons quelques questions afin d'orienter vers un diagnostic :

- « Souffrez-vous de céphalées qui durent 4 à 72heures ? »
- « La douleur est-elle pulsatile ? »
- « Avez-vous des nausées ? »
- « La lumière et le bruit vous dérangent-ils ? »
- « Ressentez-vous le besoin de vous retirer pour vous mettre dans un lieu calme lors de vos céphalées ? »
- « Vous arrivent-ils d'annuler vos activités (professionnelles ou loisirs) à cause de vos maux de tête ? »

Si le patient ne se plaint pas de nausées/vomissements, qu'il peut continuer sa journée sans handicap ou que le bruit et la lumière ne le gêne pas spécialement on peut (presque) écarter le diagnostic de la crise migraineuse et s'orienter sur une céphalée de tension.

Nous veillerons bien également à écarter un diagnostic de céphalée secondaire dont la prise en charge peut relever de l'urgence.

En revanche s'il s'en plaint, et qu'il répond « oui » à la plupart des questions il est fort probable que le patient souffre de crise de migraine et peut être même sans le savoir.

**Notre rôle ici est alors de le sensibiliser à propos de la migraine afin de l'encourager à consulter.**

Un patient migraineux qui l'ignore, souffre parfois en silence de sa condition, alors poser un diagnostic de migraine sur ses maux de têtes qui affectent tant son quotidien peut le soulager moralement et le faire sentir « moins seul ». Nous ajouterons que les traitements spécifiques aux crises migraineuses sont plus rapides d'action et permettent moins de récurrences ce qui est non négligeable pour une personne dont la vie est couramment altérée par ses maux de têtes et que si besoin selon le degré d'altération de la qualité de vie, des traitements de fond peuvent être mis en place d'où la nécessité d'une consultation médicale.

Il est également possible de rencontrer un patient migraineux, qui se sait migraineux mais qui ne prend pas la peine de consulter par manque de temps ou parce qu'il ignore peut-être les avantages des traitements spécifiques de la crise et/ou la mise en place d'un traitement de fond ainsi que les risques auxquels il s'expose en ayant recours à des antalgiques de manière régulière.

En effet, avoir recours aux antalgiques plus de 2 jours dans la semaine, est considéré comme une situation de **pré-abus** et expose le patient à un **risque de céphalée auto-entretenu**. Prendre des antidouleurs tous les jours pour soulager les maux de têtes provoque parfois l'aggravation et la répétition des crises. Pour sortir de ce cercle vicieux, la mise en route d'un sevrage avec l'aide d'un professionnel de santé est nécessaire.

Sans ordonnance, que le patient s'avère migraineux ou qu'il souffre de maux de têtes occasionnels, nous ne pouvons proposer comme médicaments que des spécialités à base de :

- ⇒ **paracétamol**, à raison de 500mg à 1g par prise toutes les 4 à 6 heures sans dépasser les 4 g par jour chez l'adulte et 60mg/kg/jour chez l'enfant
- ⇒ **ibuprofène**, à raison de 200 à 400mg / prise toutes les 4 à 6 heures sans dépasser les 1,2g/jour chez l'adulte et 30mg/kg/jour chez l'enfant
- ⇒ **aspirine** à raison de 500mg à 1g / prise, 1 à 3x / jour sans dépasser les 3g/jour chez l'adulte seulement.

	Paracétamol	Ibuprofène	Aspirine
	<b>Spécialités disponibles sans ordonnance</b>		
	<b>DOLIPRANE®</b> <b>DAFALGAN®</b> <b>GELUPRANE®</b> <b>CLARADOL®</b>	<b>ADVIL®</b> <b>SPEEDIFEN®</b> <b>SPIFEN®</b> <b>IBUPRADOLL®</b> <b>NUROFEN®</b>	<b>ASPIRINE UPSA®</b> <b>ASPIRINE DU RHONE®</b> <b>ASPEGIC®</b>
	<b>Posologies</b>		
<b>Adulte</b>	<b>500mg à 1g/ prise max 4g / jour</b>	<b>200 à 400mg/ prise max 1,2 g/jour</b>	<b>500mg à 1g / prise max 3g/jour</b>
<b>Enfant</b>	<b>60mg / kg / jour en 4 à 6 prises</b>	<b>30mg/kg/jour</b>	-

**Tableau 9 :** Rappel des posologies chez l'adulte et chez l'enfant du paracétamol, de l'ibuprofène et de l'aspirine

### 3.2 Les patients migraineux

#### a- Ordonnance pour un traitement de la crise

Au niveau des traitements curatifs, quelques conseils peuvent être dispensés au patient lors de la délivrance d'une ordonnance :

- Les **triptans** qui sont des vasoconstricteurs se prennent uniquement lors de la **phase céphalalgique** de la crise migraineuse caractérisée par une vasodilatation et jamais pendant la phase d'aura. En effet, cette dernière est caractérisée par une vasoconstriction laquelle s'ajouterait avec l'effet vasoconstricteur des triptans.
- Le traitement de la crise doit être pris le **plus tôt possible**, dès l'apparition de la douleur, c'est pourquoi le patient doit faire en sorte d'avoir toujours sur lui un médicament pour traiter la crise pour ne pas être pris au dépourvu
- On préconisera la forme **nasale** chez les patients **sujets aux nausées** et aux **vomissements**

- Les posologies doivent être respectées, **si le triptan ne fait aucun effet, il est inutile d'en reprendre un deuxième**. En revanche si l'intensité de la crise diminue on peut en prendre un deuxième en respectant un intervalle de 2 heures minimum.

On peut aussi rappeler qu'il est préférable lors d'une crise, en plus de prendre son traitement, de se mettre à l'écart dans un endroit calme et plutôt dans l'obscurité. La plupart du temps on observe spontanément ce comportement chez les migraineux en pleine crise.

### Rappel sur les effets indésirables des triptans

Lors de la délivrance de triptans, il est important de rappeler que le syndrome des triptans peut être certes source d'angoisse mais qu'il est bénin et totalement réversible.

#### ***b- Ordonnance pour un traitement de fond***

Chez les patients qui suivent un traitement de fond, il est important de s'assurer qu'ils font bien la différence entre le traitement prophylactique et celui qui traite la crise.

Prenons l'exemple « classique » d'un patient migraineux avec un traitement de fond (52) :

Plan de prise conseillé				
	8 h	12 h	16 h	20 h 00
Ibuprofène 400 mg	1 cp dès le début des symptômes de la migraine, 3 par jour maxi			
Zolmitriptan 2,5 mg	Si inefficacité de l'ibuprofène au bout de 1 à 2 heures, 1 à 2 cp par jour (au moins 2 heures entre les 2 prises)			
Métopimazine lycoc 7,5 mg	1 cp si besoin, à renouveler toutes les 4 à 6 h			
Propranolol 40 mg	1 cp			1 cp

Ici l'ibuprofène est à prendre dès le début de la crise, c'est qu'il s'agit plutôt d'un patient souffrant de crise d'intensité légère à modérée sinon en cas de crise d'intensité sévère le triptan sera utilisé en première intention. Le zolmitriptan est le **traitement spécifique de la crise** nécessaire si l'ibuprofène ne permet pas d'atténuer la douleur. Ces 2 médicaments ne sont donc à prendre **uniquement si une crise se déclenche**.

En revanche le propranolol qui est le **traitement de fond** est à prendre **tous les jours** à heure régulière qu'une crise se déclenche ou non aux posologies indiquées par le médecin.

### 3.3 Associations médicamenteuses contre indiquées

Une vigilance accrue de notre part est nécessaire lors de la délivrance d'une ordonnance en rapport ou non avec les migraines chez un patient migraineux.

Il existe un risque d'interaction entre certains médicaments utilisés pour le traitement de la crise de migraine et ceux utilisés en traitement préventif.

#### ⇒ Propranolol / dérivés de l'ergot de seigle

Cette association expose à un risque de spasmes artériels avec ischémies des extrémités liées à une **addition d'effets indésirables cardiovasculaires**. En pratique lorsque ce  $\beta$ -bloquant est utilisé, mieux vaut éviter les dérivés de l'ergot de seigle.

#### ⇒ Triptans/dérivés ergotés

Tous les triptans sont contre-indiqués avec des dérivées ergotés. **L'accumulation des effets vasoconstricteurs** des 2 classes de médicaments expose le patient à des risques d'hypertension artérielle et/ou de vasoconstriction coronarienne. Entre la prise d'un triptan et d'un dérivé ergoté un délai de 6 à 24heures doit être respecté. Lorsque le méthylsergide était encore commercialisé et utilisé comme traitement de fond, le délai de 24heures à respecter rendait l'utilisation d'un triptan impossible pour traiter la crise.

#### ⇒ Triptans métabolisés par la MAO/IMAO antidépresseurs et antiparkinsoniens

Les triptans métabolisés par la MAO (almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan) sont contre-indiqués avec les IMAO antidépresseurs (iproniazide, moclobémide) et antiparkinsoniens (rasagiline, sélégiline). La diminution du métabolisme des triptans entraîne l'**accumulation** de leur principe actif exposant le patient à des risques d'hypertension artérielle et de vasoconstriction coronarienne.

Chez un patient déjà traité par un antidépresseur ou antiparkinsonien IMAO, il faudra un autre antimigraineux. En revanche si l'antimigraineux est déjà instauré, alors il faudra choisir un autre antidépresseur ou antiparkinsonien que ceux inhibiteurs de la MAO.

⇒ **Topiramate/Millepertuis**

Le millepertuis est une plante médicinale utilisé en cas de manifestation dépressive. Il est facilement accessible puisqu'on le trouve en officine et peut se procurer sans ordonnance. En association avec le millepertuis, le topiramate risque de voir son efficacité sur le traitement de fond de la migraine diminué.

⇒ **Les dérivés ergotés avec :**

- Les macrolides, sauf la spiramycine et les antifongiques azolés inhibiteurs puissant du CYP3A4
- L'éfavirenz, les antiprotéases boostées au ritonavir, bocépévir, nelfinavir, télaprévir, cobicistat
- Diltiazem
- Stiripentol

L'association des dérivés ergotés avec les molécules ci-dessus fait courir un risque de poussée hypertensive et **d'ergotisme**, c'est-à-dire une intoxication aux alcaloïdes de l'ergot de seigle à l'origine d'une **vasoconstriction des extrémités** (avec perte de sensibilité et évolution vers la gangrène) et/ou d'**hallucinations** et de **convulsions**.

L'association est donc formellement contre-indiquée.

### 3.4 Cas particulier

#### a- **Cas de la femme enceinte migraineuse**

Bien que les crises de migraines aient tendance à diminuer pendant la grossesse, certaines femmes ne sont pas épargnées. Pour ces patientes, le traitement repose d'abord sur des **mesures hygiéno-diététiques non médicamenteuse** : s'allonger dans une pièce sombre et silencieuse pour se reposer et/ou dormir quelques heures.

Bien que ces maux de têtes soient pénibles pour la futur maman, ils ne présentent **aucun risque** ni pour la maman, ni pour son futur enfant (53).

La prise d'un médicament lors de la grossesse expose le futur enfant à naître aux effets indésirables de ces médicaments, variables selon le stade de la grossesse c'est pourquoi il faut

sensibiliser les femmes enceintes aux médicaments autorisés et ceux qu'elles doivent absolument éviter.

Si les mesures non médicamenteuses ne suffisent pas à calmer la céphalée, on se devra de ne proposer à la femme enceinte **que le paracétamol**. A prendre ponctuellement à des doses de 500mg à 1g par prise selon l'intensité de la douleur, il s'agit du **médicament de premier choix** en cas **de douleur** ou **de fièvre tout au long de la grossesse** (35) (53).

Les AINS sont à proscrire, ils exposent l'enfant à naître à des troubles graves. En début de grossesse ils exposent à un risque de fausse couche ou de malformation cardiaque chez le futur enfant à naître, et en fin de grossesse à la fermeture prématurée du canal artériel augmentant la probabilité d'hypertension artérielle, de détresse respiratoire cardiaque et d'une insuffisance rénale. Ils présentent également des risques pour la femme enceinte qui s'expose à un risque hémorragique accru.

On évitera les triptans au maximum lors de la grossesse, même si la patiente les utilisait avant sa grossesse pour soulager ses crises de migraines puisque leurs risques pour l'enfant et le déroulement de la grossesse sont mal cernés (53).

En cas d'éventuelles **nausées** ou **vomissements** associés à la céphalée, la **doxylamine** qui est un antihistaminique H1 est le premier choix lorsqu'un médicament est jugé nécessaire. Elle peut être utilisée tout au long de la grossesse quel que soit le terme. On rassurera les futures mamans (souvent un peu réticentes à l'idée de prendre des médicaments) que son recul d'utilisation est important chez les femmes enceintes et sans risque connu pour l'enfant à naître, en revanche elle peut rendre somnolente. Le Canada et les Etats-Unis ont une spécialité à base de doxylamine qui a une AMM dans les nausées et vomissements de la grossesse. Ce n'est pas le cas en France où l'on trouve de la doxylamine dans la spécialité **DONORMYL®** destiné à des insomnies occasionnelles.

#### **b- Cas de la femme allaitante migraineuse**

Le paracétamol reste le premier choix. Toutefois la prise d'ibuprofène est possible car il ne passe que très faiblement dans le lait maternel, les effets indésirables restent donc assez rares chez les nourrissons et les données issues de leur large utilisation sont rassurantes (35).

## 4 Les habitudes de vie antimigraineuse

Le cerveau migraineux est **sensible** à son **environnement**. Les sensations, les informations, les émotions ... tout peut influencer le cerveau et déclencher une crise lorsqu'un certain niveau de **déséquilibre** est atteint. Sans médicament, la principale mesure préventive de la crise migraineuse consiste **à éviter autant que possible les facteurs déclenchants** de cette crise. C'est pourquoi le patient migraineux doit adopter quelques règles hygiéno-diététique pour éviter au maximum de se déclencher une crise. Cette éviction permet de **limiter le recours à un traitement médicamenteux préventif** (54).

### 4.1 Le sommeil

Les liens entre la migraine et le sommeil sont multiples, il peut déclencher ou soulager une crise ce qui constitue un grand paradoxe. Chez de nombreux patients, le manque de sommeil est un déclencheur fréquent et puissant.

Grâce à une étude menée par le Dr Anne Calhoun, cinq conseils concernant le sommeil pour diminuer les migraines se sont avérés efficaces :

- avoir un horaire de sommeil **régulier** qui prévoit 7 à 8 heures de sommeil par nuit
- cesser de lire, d'écouter ou regarder un écran au lit
- utiliser une **technique de visualisation** pour faciliter l'endormissement
- souper **4 heures** ou plus avant de se coucher et limiter les boissons deux heures avant le coucher
- **cesser de faire des siestes le jour.**

### 4.2 L'alimentation

Afin d'éviter les crises migraineuses, il faut essayer au maximum de manger à des **heures régulières**. L'hypoglycémie serait un facteur déclenchant des migraines. Se lever sans manger et prendre une collation de type pâtisserie dans la matinée ne fera que provoquer une baisse de glycémie vers l'heure du déjeuner menant à un appétit démesuré. S'en suit une somnolence en début d'après-midi, un souper à une heure tardive ne favorisant pas le sommeil et coupant l'appétit le lendemain matin au réveil, et tout recommence en un cercle vicieux.

On préconise donc chez les patients migraineux un petit déjeuner à base de protéine (œuf, yaourt, fromage...) et de fruit. Le repas du midi ne doit pas être trop copieux et celui du soir devrait être pris 4 heures avant d'aller dormir. L'hydratation est également très importante, on considère qu'une femme devrait boire 2 litres et un homme 3 litres par jour répartis tout au long de la journée.

Plusieurs **aliments riches en acides aminés à action vasodilatatrice** considérés comme des déclencheurs de crises, sont à **éviter**, toutefois les crises ne leur sont pas exclusivement associées. En cas de doute sur un aliment, l'agenda de céphalées aidera à y voir plus clair sur la corrélation entre l'aliment en question et le déclenchement de la crise.

#### 4.3 Les facteurs émotionnels

De nombreux migraineux accusent le **stress** d'être un des éléments déclencheurs de crise migraineuse. Chez cette population, on orientera le patient vers les techniques de relaxation, de retro feedback et de gestion du stress décrites précédemment qui font partie du traitement prophylactique.

#### 4.4 Pratiquer une activité physique

Faire de l'exercice, au moins une fois par semaine permet **d'augmenter la résistance du corps au stress quotidien**, par exemple monter des escaliers rapidement ne s'avère pas difficile pour une personne un peu entraînée, mais peut constituer un déclencheur de crise migraineuse chez une personne moins apte.

**NB : Attention tout de même à ne pas surestimer le nombre et le rôle des déclencheurs qui risquent de plonger le patient dans un cercle d'évitement qui l'empêche de fonctionner encore plus que la migraine elle-même.**

## 5 Tenue d'un calendrier/agenda de crise

Les crises de migraines varient beaucoup d'un individu à l'autre c'est pourquoi la Haute Autorité de Santé (HAS) conseille aux adultes migraineux et aux parents d'enfant migraineux de tenir un agenda de crise. **C'est le principal outil de suivi des migraines.** Bien qu'il paraisse contraignant au premier abord, il faut tout de même encourager le patient dans cette démarche et il verra par lui-même les bénéfices qui en découleront.

Dans cet agenda, le migraineux décrira chaque crise de migraine en incluant les caractéristiques suivantes :

- la date de la survenue de la crise
- le degré de sévérité de la céphalée
- la durée de la crise
- si elle est précédée ou non d'une aura
- les symptômes associés (nausées, vomissements, photophobie, phonophobie...)
- l'élément déclencheur de la crise (odeur, son, contrariété ...)
- quel traitement a été pris, à quelle posologie ? (que ce soit un traitement prescrit ou de l'automédication)
- l'efficacité du traitement (la crise est-elle soulagée ? et au bout de combien de temps ?)

Pour les femmes, pensez à préciser la période de menstruations, afin d'établir un lien s'il existe entre le cycle menstruel et la survenue de crises migraineuses.

### ***Les objectifs du calendrier de crise :***

- ⇒ Déterminer la fréquence et l'intensité des crises, et voir si les crises surviennent de manière régulière
- ⇒ Noter le lien entre les crises et la période de règle chez la femme
- ⇒ Observer l'effet des différents déclencheurs
- ⇒ Déterminer quel traitement de la crise est le plus efficace donc le plus adapté à chaque patient
- ⇒ Démontrer l'efficacité d'un traitement de fond s'il y en a un
- ⇒ Détecter la surconsommation de médicaments pouvant entraîner des céphalées par abus médicamenteux et faire un sevrage si besoin
- ⇒ Mieux préparer sa visite avec un spécialiste

Aujourd'hui on trouve des exemples de calendrier de céphalée sur internet comme sur le site de menarini diagnostic (voir annexe 1) ou celui de la société des migraines et des céphalées qu'il « suffit » d'imprimer et de remplir (voir annexe 2) .

Mois : ..... Nombre de comprimés par mois : .....

Jours	Profil de crise				Traitement			
	Durée de la migraine (en heures)	Intensité + / ++ / +++	Symptômes associés (N, V, IB, IL)	Facteurs déclenchants	Nom du médicament	Nombre de comprimés(s)	Réurrence (Oui/Non)	
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								

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

**AGENDA DE LA MIGRAINE (semestre)**

J	Médicaments														
	D	I	FD												
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															

D : durée, I : intensité, choisir : L = légère, M = modérée, S = sévère, FD : facteur déclenchant, Médicament : indiquer le nom et la dose des traitements de crise utilisés

## 6 Exemple d'une application sur smartphone : MigraineBuddy®



Puisque le smartphone est un objet que la plupart d'entre nous avons presque toujours sur soit, s'en servir pour tenir un agenda de céphalée pourrait en favoriser sa tenue.

MigraineBuddy® est d'une application téléchargeable sur smartphone qui permet de tenir un agenda de crise. Même si on l'on proposera de faire découvrir à tous nos patients sans discrimination d'âge, cette option sera je pense plus facilement adoptée par une population jeune, les personnes âgées étant moins à l'aise avec l'utilisation des smartphones. Il existe plusieurs applications disponibles mais MigraineBuddy® est celle qui m'a paru la plus complète et la plus intuitive.

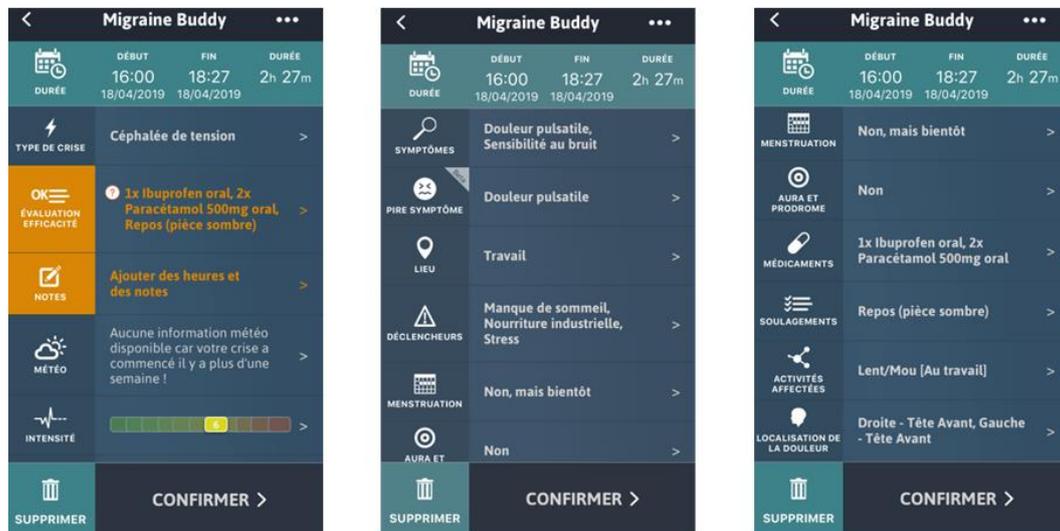
Elle fonctionne sous forme de **questionnaire** et permet à la fin **de synthétiser les réponses** et de rapporter les **caractéristiques de la crise** :





Répondre à toutes ces questions va permettre à l'application de synthétiser toutes les données et donner un aperçu de la crise.

Voici l'exemple d'une de mes crises que j'ai enregistré sur l'application (18 avril 2019) :



On constate que tous les éléments que l'on retrouve dans un agenda de crise « classique » sont bien retrouvés ici.

## Conclusion

La migraine, n'est pas une céphalée comme les autres. Il s'agit d'une maladie neurologique qui peut prendre de **nombreuses formes**, et qui reflète l'immense complexité du cerveau.

Son impact sur la qualité de vie personnelle et/ou professionnelle peut être important et **altère directement la vie du patient**.

Actuellement plusieurs traitements existent qu'ils soient spécifiques ou non.

Les AINS et le paracétamol non spécifiques sont utilisés en première intention. Les dérivés ergotés spécifiques ont vu leur utilisation largement diminué depuis l'apparition des triptans notamment en raison de leur manque de spécificité. Les triptans apparus il y a une trentaine d'années ont littéralement révolutionné le monde de la migraine, puisqu'une prescription adéquate peut réellement changer la vie d'un patient migraineux. Mais depuis, aucune autre avancée majeure dans les traitements de la crise migraineuse n'a fait son apparition.

**Des progrès sont encore à faire dans le développement de nouveaux traitements antimigraineux et dans la compréhension de la physiopathologie.**

La migraine reste encore sous diagnostiquée et les personnes touchées par cette maladie se soignent peu ou mal et ont souvent recours à l'**automédication**, c'est dans ce contexte que le pharmacien doit défendre sa profession en mettant en avant son rôle **d'éducation thérapeutique** qu'il doit remplir à chaque délivrance de médicament.

## Bibliographie

1. Cours magistraux de neurologie du professeur Pisano à la faculté de pharmacie de Marseille (Janvier 2015).
2. <http://sfemc.fr/> Société Française d'étude des migraines et des céphalées.
3. La migraine : généralités [Internet]. Migraine. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.migraine.fr/migraine/generalites/>
4. Lantéri-Minet M. 2 - Épidémiologie et impact des céphalées. In: Géraud G, Fabre N, Lantéri-Minet M, Valade D, éditeurs. Les Céphalées en 30 leçons (deuxième édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 27 mars 2019]. p. 17-27. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229473953800002X>
5. Questionnaire MIDAS.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.antalvite.fr/pdf/Questionnaire%20MIDAS.pdf>
6. MACGREGOR A. Les différents types de migraines. In: MIGRAINES. MODUS VIVENDI.
7. Fabre N. 6 - Formes cliniques de la migraine. In: Géraud G, Fabre N, Lantéri-Minet M, Valade D, éditeurs. Les Céphalées en 30 leçons (deuxième édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 24 mars 2019]. p. 85-106. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294739538000067>
8. Ducros A. Phénotypes de l'aura migraineuse. Revue Neurologique. 1 avr 2014;170:A219.
9. Bidot S, Biotti D. « Migraine ophtalmique » ou migraine avec aura visuelle. Journal Français d'Ophtalmologie. 1 juin 2016;39(6):554-9.
10. Géraud G. Physiopathologie de la migraine. Douleur et Analgésie. sept 2010;23(3):126-32.
11. Banque d'images et de portraits — BIU Santé, Paris [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/images/index.php?mod=s&tout=scotome>
12. Ducros A. Génétique de la migraine. Revue Neurologique. mai 2013;169(5):360-71.
13. GERAUD G, FABRE N, LANTERI-MINET M, VALADE D. Migraine. In: Les céphalées en 30 leçons. 2ième édition. ELSEVIER MASSON; p. 85-145.
14. Annequin D. La migraine de l'enfant. Archives de Pédiatrie. 1 juin 2006;13(6):811-4.
15. Defforge J. Prévalence et information sur la prise en charge de la migraine pendant la grossesse. Vocation Sage-femme. mars 2015;14(113):31-4.
16. Lisicki M, Ruiz-Romagnoli E, Piedrabuena R, Giobellina R, Schoenen J, Magis D. Migraine triggers and habituation of visual evoked potentials. Cephalalgia. 2018;38(5):988-92.

17. Radat F. Stress et migraine. *Revue Neurologique*. 1 mai 2013;169(5):406-12.
18. Bachmair O, Joly EM, de Tourtchaninoff M. P132 Création d'un tableau reprenant les molécules chimiques et aliments incriminés dans la migraine, à l'usage du diététicien-nutritionniste. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. déc 2013;27:S120-1.
19. Spierings ELH, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and Aggravating Factors of Migraine Versus Tension-type Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2001;41(6):554-8.
20. Géraud - 2010 - Physiopathologie de la migraine.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://link-springer-com.lama.univ-amu.fr/content/pdf/10.1007%2Fs11724-010-0203-y.pdf>
21. Géraud G, Donnet A. Migraine et hypothalamus. *Revue Neurologique*. 1 mai 2013;169(5):372-9.
22. 200.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/200/?sequence=9>
23. Mick G. Sérotonine et processus douloureux. *Douleur analg*. déc 2006;19(4):98-105.
24. BaroneKaganas I. Migraine de l'adulte: physiopathologie, clinique, diagnostic et traitement. *Forum Médical Suisse*. 19 juill 2006;6(29):668-73.
25. CROZET. Cours magistraux du professeur Crozet « Chimie thérapeutique des antalgiques » dispensé à la faculté de pharmacie de Marseille (2014). 2014.
26. Pouzergues - La migraine et ses alternatives thérapeutiques.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733752/document>
27. Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. 1 sept 2013;14(4):165-80.
28. Massiou H. Traitement de la migraine : présent et avenir. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2010;31(6):399-402.
29. Topsante.com. Migraine : un nouveau médicament pour la soulager plus vite - Top Santé [Internet]. 2012 [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.topsante.com/medecine/troubles-neurologiques/migraine/migraine-un-nouveau-medicament-pour-la-soulager-plus-vite-23616>
30. Vital Durand D, LE Jeune C. Analgésiques, antipyrétiques, antispasmodiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et anesthésiques locaux. In: *DOROSZ Guide pratique des médicaments*. 38e édition 2019. MALOINE; p. 2-73.
31. Traitement médicamenteux de la crise migraineuse : l'ère des triptans - ScienceDirect [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0515370011708515>
32. Annequin D. Traitement de la migraine. :70.

33. VIDAL - Migraine - Prise en charge [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1478/migraine/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1478/migraine/prise_en_charge/)
34. Vital Durand D, LE Jeune C. ANTIMIGRAINEUX. In: DOROSZ Guide pratique des médicaments. 38e édition 2019. MALOINE; p. 1296-303.
35. Premiers choix Prescrire. Crises de migraine chez un adulte. :1-6.
36. LEROUX E. Casser la crise. In: La méthode anti-migraine. Flammarion. p. 141-58.
37. Senard JM. Propriétés pharmacocinétiques des agonistes 5HT1B/D utilisés dans le traitement de la crise migraineuse. 1999;13:4.
38. Benbia A. Prescription des triptans dans la migraine par les médecins généralistes de la région PACA. 17 oct 2017;58.
39. Les nouveaux triptans dans la migraine - PDF [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/2848538-Les-nouveaux-triptans-dans-la-migraine.html>
40. Massiou H, Bousser M-G. Traitement médicamenteux de fond de la migraine. Revue Neurologique. juill 2005;161(6-7):681-4.
41. expcol\_1998\_migraine\_06ch.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/200/expcol\\_1998\\_migraine\\_06ch.pdf?sequence=12&isAllowed=y](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/200/expcol_1998_migraine_06ch.pdf?sequence=12&isAllowed=y)
42. Migraine chez les adultes : prévention. Idées-Fores de Prescrire. déc 2012;(350).
43. SANMIGRAN - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-msanmi01-SANMIGRAN.html>
44. VIDAL - NOCERTONE 60 mg cp pellic séc - Posologie et mode d'administration [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/nocertone-11894-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/nocertone-11894-posologie_et_mode_d_administration.htm)
45. SIBÉLIUM - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-msibel01-SIBELIUM.html>
46. DÉSERNIL - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-mdeser01-DESERNIL.html>
47. EPITOMAX - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf060008-EPITOMAX.html>
48. BECKER H, ALCHAAR H, MICK G. La migraine : traitement de fond. In: Les céphalées en pratique quotidienne. John Libbey Eurotext. p. 67-77.

49. Lévy-Chavagnat D. Traitements de fond de la maladie migraineuse. Actualités Pharmaceutiques. 1 janv 2011;50(502):23-7.
50. Derbré S, Lamassiaude-Peyramaure S. Prise en charge alternative de la migraine. Actualités Pharmaceutiques. mars 2011;50(504):46-8.
51. CLERE N. Prise en charge de la migraine à l'officine. Actualités Pharmaceutiques. nov 2012;(520):44-6.
52. pharmacies.fr LM des. LES ANTIMIGRAINEUX - Le Moniteur des Pharmacies n° 2948 du 15/09/2012 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2948/les-antimigraineux.html>
53. Premier Choix, Prescrire. Crise de migraine pendant la grossesse.
54. LEROUX E. Les habitudes de vie anti-migraine. In: La méthode anti-migraine. Flammarion. p. 119-40.
55. agenda-crise-migraine.pdf [Internet]. [cité 20 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.menarini.fr/menarini-pharma/agenda-crise-migraine.pdf>
56. SFEMC - Agenda [Internet]. [cité 20 avr 2019]. Disponible sur: <http://sfemc.fr/maux-de-tete/preparer/2-agenda.html>

## *SERMENT DE GALIEN*

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*