



HAL
open science

La migraine chez l'adulte : de la physiopathologie jusqu'aux traitements

Aude-Emmanuelle Rollier

► **To cite this version:**

Aude-Emmanuelle Rollier. La migraine chez l'adulte : de la physiopathologie jusqu'aux traitements. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02873461

HAL Id: dumas-02873461

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02873461>

Submitted on 18 Jun 2020

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.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE U.F.R. De Pharmacie

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le mercredi 23 octobre 2019

Par Madame Aude-Emmanuelle ROLLIER

**LA MIGRAINE CHEZ L'ADULTE :
DE LA PHYSIOPATHOLOGIE JUSQU'AUX
TRAITEMENTS**

JURY

Président :

Pr Théodora POPOVICI

Docteur en pharmacie, Professeur à la faculté de pharmacie d'Amiens.

Membres :

Pr Jean-Marc CHILLON

Directeur de thèse, Docteur en pharmacie, Doyen et Professeur de la faculté de pharmacie d'Amiens, Praticien hospitalier au CHU Amiens.

Mr Corentin POUCHAIN

Docteur en pharmacie.

Thèse n°66

REMERCIEMENTS

À mon directeur de thèse,

Monsieur **Jean-Marc CHILLON**, pour avoir accepté la direction de ma thèse et avoir pris le temps de m'orienter et de me corriger tout au long de ce travail malgré un emploi du temps chargé.

Recevez ici le témoignage de mes sincères remerciements.

À mon président de jury,

Madame **Théodora POPOVICI**, pour vos enseignements de toxicologie à la faculté d'Amiens et pour avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse.

Soyez assurée de la sincérité de mon estime.

À mon ami et dernier membre du jury,

Monsieur **Corentin POUCHAIN**, diplômé de la faculté de pharmacie d'Amiens. Pour m'avoir soutenu lors de la réalisation de cette thèse mais aussi lors de ces longues années d'études.

Merci de boucler la boucle de ces études en acceptant de participer à mon jury.

À tous ceux qui m'ont accompagnée dans l'apprentissage de mon métier de pharmacien,

le corps enseignant de la faculté de pharmacie d'Amiens, les membres de la pharmacie DEROYE, de la pharmacie BOURLEAU et de la pharmacie GENTIT.

Merci pour toutes les connaissances acquises qui font de moi le pharmacien que je suis devenue.

À mon conjoint, meilleur ami, pilier, binôme,

Guillaume, qui me soutient depuis de longues années et qui a suivi la quasi-totalité de mon parcours d'étudiante en pharmacie, qui m'a vu évoluer, qui m'a vu réussir mais aussi

échouer, qui m'a soutenue tout au long de ces années, qui m'a interrogé lors de l'apprentissage de mes enseignements et qui a bien voulu m'aider lors de la réalisation de cette thèse surtout pour cette longue relecture.

Mille fois merci d'être à mes côtés depuis si longtemps.

À mon adorable chat,

Flocon, pour avoir occupé les coins du bureau et du canapé lors de mes longues semaines de révisions, pour tes câlins et tes ronronnements lors de toutes mes études et lors de la réalisation de cette thèse.

À ma famille,

Manuella et René-Claude mes parents, d'avoir été là et d'avoir fait en sorte que je puisse faire de bonnes études et d'être mon soutien infailible depuis toujours. À mon frère et mes sœurs, **Timmy, Anne-Sophie, Abi-Gaëlle et Ange-Line**, pour leurs soutiens au quotidien.

Merci pour tout.

À mes amis,

Laurène, Alexandre, Cloé, Héloïse pour votre amitié et votre soutien durant toutes ces années d'études. **Serena, Tiphany et Soumeya** pour votre soutien sur Reims, votre complicité et votre gentillesse. **Hélène** merci d'avoir été mon premier binôme et mon pilier au début de ces études.

Merci pour votre présence, je vous remercie mille fois. Merci à tous ceux qui ont compté et que je n'ai pas cité.

C'est dans la persévérance que l'on accomplit des exploits, mais cet exploit a pu être réalisé grâce à VOUS ! Merci infiniment !

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS	8
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	11
INTRODUCTION	13
PARTIE I : RAPPELS SUR LA MIGRAINE	15
I. DÉFINITION ET CONTEXTE HISTORIQUE	15
1. Définition	15
2. Histoire	18
II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MIGRAINE	20
1. Théories de l'Antiquité	20
1.1. Théorie des humeurs	20
1.2. Théorie sympathique.....	21
2. Théories du XX^{ème} siècle	21
2.1. Théorie vasculaire.....	21
2.2. Théorie neurogène	22
3. Théorie neurovasculaire : le système trigémino-vasculaire	22
3.1. Médiateurs de la théorie neurovasculaire	23
3.1.1. Sérotonine.....	23
3.1.2. CGRP	25
3.1.3. Monoxyde d'Azote	25
3.2. Description de la théorie neurovasculaire.....	26
III. FACTEURS DÉCLENCHANTS ET COMORBIDITÉS	29
1. Facteurs de risques non modifiables	31
1.1. Origines géographique	31
1.2. Facteurs hormonaux et sexe	31
1.2.1. Migraine cataméniale et menstruations	32
1.2.2. Grossesse : une période d'accalmie ?.....	33
1.2.3. Ménopause.....	33
1.3. Facteur génétique.....	34
1.3.1. Caractère héréditaire	34
1.3.2. Mode de transmission polygénique.....	34
2. Facteurs de risques modifiables	35

2.1.	Facteurs environnementaux.....	35
2.2.	Mode de vie	35
2.2.1.	Troubles du sommeil.....	36
2.2.2.	Stress	36
2.3.	Facteurs alimentaires.....	37
2.4.	Facteurs sensoriels	38
3.	Comorbidités	39
PARTIE II : LA PATHOLOGIE MIGRAINEUSE		41
I.	DIAGNOSTIC : RÔLE DU MÉDECIN	41
1.	Problème de sous-diagnostic	41
2.	Interrogatoire du médecin	42
2.1.	Motifs de consultation.....	43
2.2.	Histoire du patient.....	43
3.	Examens complémentaires	47
3.1.	Signes d’alarmes	48
3.2.	Imagerie par Résonance Magnétique	49
4.	Différentes formes de migraines	50
4.1.	Migraine sans aura	51
4.2.	Migraine avec aura et les différentes phases de la crise.....	53
4.2.1.	Prodrome	54
4.2.2.	Aura.....	55
4.2.2.1.	Définition et critères diagnostics selon la classification de l’IHS ...	55
4.2.2.2.	Dépression corticale envahissante.....	58
4.2.3.	Phase douloureuse : crise migraineuse	58
4.2.4.	Postdrome.....	59
5.	Diagnostics différentiels	59
5.1.	Céphalées de tension.....	61
5.2.	Algies vasculaire de la face	62
II.	IMPACTS	64
1.	Impacts économiques	64
2.	Impacts sur la qualité de vie	65
III.	COMPLICATIONS	67
1.	État de mal migraineux	67
2.	Aura persistante sans infarctus	68
3.	Infarctus migraineux	68
4.	Troubles psychiques	69

5. Épilepsie.....	69
PARTIE III : PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE	71
I. CONSEILS	71
1. Règles hygiéno-diététiques	72
1.1. Sommeil.....	72
1.2. Alimentation	72
1.3. Activité physique	73
2. Outil d'aide : Agenda du migraineux	74
II. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX	75
1. Traitements de crise	75
1.1. Médicaments non spécifiques	78
1.1.1. Antalgique : Paracétamol.....	78
1.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	80
1.2. Médicaments spécifiques	81
1.2.1. Dérivés de l'ergot de seigle.....	81
1.2.2. Triptans.....	82
1.3. Adjuvant : antiémétique	84
1.4. Stratégie thérapeutique.....	84
2. Traitements de fond	87
2.1. Principaux traitements.....	87
2.2. Stratégie thérapeutique.....	90
III. ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES NON MEDICAMENTEUSES ...	92
1. Phytothérapie	93
2. Aromathérapie	93
3. Homéopathie	94
4. Thérapies psychocorporelles	95
4.1. Biofeedback	95
4.2. Acupuncture.....	95
5. Toxine botulique A : Onabotulinum toxine A (Botox®)	96
6. Neurostimulation	96
CONCLUSION	99
BIBLIOGRAPHIE	101
ANNEXES	106
ANNEXE 1 : LES CÉPHALÉES MIGRAINEUSES : NIVEAUX DE SÉVÉRITÉ ...	106
ANNEXE 2 : TABLEAU COMPARATIF DE LA MIGRAINE, DE LA CÉPHALÉE DE TENSION ÉPISODIQUE ET DE L'ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE	107

ANNEXE 3 : LES DIX CHOSES À NE PAS DIRE À UN MIGRAINEUX	108
ANNEXE 4 : HEADACHE IMPACT TEST OU SCORE HIT	109
ANNEXE 5 : ÉCHELLE MIDAS.....	110
ANNEXE 6 : À CHAQUE TYPE DE DOULEUR SON TRAITEMENT	111
ANNEXE 7 : AGENDA DE CRISE DU MIGRAINEUX.....	113
ANNEXE 8 : LES QUATRE QUESTIONS DE L'ANAES, EN 2001, ÉVALUANT L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT DE CRISE	114

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT : Sérotonine

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

APSI : Aura Persistante Sans Infarctus

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVF : Algie Vasculaire de la Face

CCQ : Céphalées Chroniques Quotidiennes

CGRP : Calcitonin Gene Related Peptide

CT : Céphalée de Tension

DCE : Dépression Corticale Envahissante

DCI : Dénomination Commune Internationale

DHE : Dihydroergotamine

ES : Effets Secondaires

HIT : Headache Impact Test

HTA : Hypertension artérielle

IC : Insuffisance Cardiaque

IHCD : International Classification of Headache Disorders

IH : Insuffisance Hépatique

IHS : International Headache Society

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IR : Insuffisance Rénale

MHF : Migraine Hémiplégique Familiale

MHS : Migraine Hémiplégique Sporadique

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

RHD : Règles Hygiéno-Dététiques

SC : Sous-Cutané

STV : Système Trigémino-Vasculaire

LISTE DES FIGURES

Figure I : Mécanisme d'action de la sérotonine.....	24
Figure II : Synthèse du NO.....	25
Figure III : Modèle trigémino-vasculaire.....	28
Figure IV : Prévalence de la migraine dans le monde.....	31
Figure V : La fréquence de la migraine selon l'âge et le sexe.....	32
Figure VI : Les différentes phases de la crise migraineuse.....	54
Figure VII : Aura visuelle : scotome scintillant.....	56
Figure VIII : Pourcentage des diagnostics posés lors d'une consultation pour des céphalées.....	59
Figure IX : Diagnostics différentiels en fonction de la localisation de la douleur.....	60
Figure X : Un traitement tardif conduit à l'échec.....	86
Figure XI : Appareil GammaCore.....	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : La classification internationale des céphalées : International Classification of Headache Disorders 3	16
Tableau II : Anciennes descriptions de la migraine.....	18
Tableau III : Facteurs déclenchants une crise de migraine.....	29
Tableau IV : Les substances chimiques alimentaires déclenchant les migraines.....	37
Tableau V : Histoire médicale : éléments à discuter lors de la visite médicale.....	43
Tableau VI : Signes d'alertes associés aux céphalées : SNOOP.....	49
Tableau VII : Les différents types de migraines principales selon la classification de l'ICHD-3.....	51
Tableau VIII : Critères officiels de diagnostic de la migraine sans aura selon la classification de l'International Headache Society.....	52
Tableau IX : Critères officiels de diagnostic de la migraine avec aura selon la classification de l'International Headache Society.....	57
Tableau X : Différence entre migraine et céphalée de tension.....	62
Tableau XI : Différence entre migraine et algie vasculaire de la face.....	63
Tableau XII : Les différents retentissements de la migraine pouvant compliquer la vie d'un migraineux.....	66
Tableau XIII : Principaux traitements de la crise migraineuse chez l'adulte.....	76
Tableau XIV : Les caractéristiques du paracétamol.....	79
Tableau XV : Les caractéristiques des AINS.....	80
Tableau XVI : Les caractéristiques des triptans.....	83

Tableau XVII : Principaux traitements de fond de la migraine chez l'adulte.....	88
---	----

INTRODUCTION

Dans notre société la migraine est une maladie courante, elle touche 8 à 10 millions de personnes en France. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) elle est classée comme la 3^{ème} maladie au monde en termes de fréquence, toutes catégories confondues, après les caries dentaires et la céphalée de tension. La migraine est donc plus courante que toutes les autres maladies connues comme l'épilepsie, l'asthme, le diabète ou encore les maladies cardiaques. Ce classement montre que les céphalées ou maux de tête sont fréquents dans la population. Cependant, il est important de bien les différencier car il existe plusieurs sous-catégories de céphalées répertoriées dont une concernant la céphalée migraineuse.

La fréquence et la distribution de la migraine sont bien connues en France, pays dans lequel de grandes études épidémiologiques ont été réalisées sur cette maladie. Sa prévalence a ainsi pu être estimée à près de 20% de la population adulte avec une nette prédominance féminine (environ 3 femmes pour 1 homme). Même si elle peut affecter les enfants et les sujets âgés, la migraine est majoritairement présente pour la tranche d'âge entre 20 et 55 ans. Par conséquent dans cette thèse je m'intéresserai à la migraine chez l'adulte. Parlant de la migraine et du migraineux, je n'engloberai pas ceux qui l'acceptent sans consulter, ceux qui ne se font pas suivre régulièrement par un médecin et ceux qui calment la crise dès le début par automédication. (1, 2)

Une migraine n'est pas en soi une maladie grave, mais elle peut avoir des conséquences sociales, professionnelles et familiales très lourdes et s'avérer fort handicapante. D'ailleurs, selon l'OMS elle se situe au 2^{ème} rang parmi les maladies les plus invalidantes. Les migraines sont un problème de santé publique en raison des inaptitudes auxquelles elles s'associent et de leur coût financier. Ce dernier découle à la fois des frais directs liés au traitement mais aussi des frais indirects liés à la diminution du temps de travail et à la diminution de la productivité en raison de l'invalidité. (9)

En constatant la fréquence, l'invalidité, les coûts importants que cette maladie engendre et faisant partie moi-même de cette population migraineuse, cette thèse aura pour objectif de faire une synthèse de cette neuropathie. Elle permettra, d'une part, que les pharmaciens

aient une meilleure connaissance de cette pathologie afin d'avoir en main toutes les clés pour améliorer la qualité de vie des patients concernés, d'autre part, de donner des outils aux migraineux et migraineuses pour les aider à se prendre en charge.

Pour cela, ce travail sera découpé en trois parties. Premièrement, je ferai un rappel sur la migraine où je la définirai et la replacerai rapidement dans son contexte historique pour ensuite m'attarder sur la physiopathologie et les facteurs de risque. Secondairement, je parlerai de la pathologie migraineuse en évoquant les méthodes de diagnostic, les impacts qu'engendre cette maladie ainsi que certaines complications pouvant survenir. Troisièmement, je citerai les différents traitements existants qui permettent de prévenir et de soulager les crises de migraine tout en évoquant certaines méthodes alternatives.

PARTIE I : RAPPELS SUR LA MIGRAINE

Dans cette première partie il me semble indispensable d'aborder trois points. Le premier sera dédié à la définition de la migraine ainsi qu'à son histoire. Le second concernera la physiopathologie. Pour finir, le troisième abordera les facteurs de risques et les comorbidités.

I. DÉFINITION ET CONTEXTE HISTORIQUE

1. Définition

La migraine est une maladie neurologique, un problème cérébral. Elle est caractérisée par des céphalées qui évoluent par des crises répétées entrecoupées d'intervalles durant lesquels la personne fonctionne « normalement ». Cette caractéristique fait de la migraine un phénomène purement paroxystique. La durée et la fréquence de ces crises varient d'un individu à l'autre, elles durent généralement de quelques heures à trois jours pouvant aller de plusieurs crises par semaine à moins d'une par an. Les raisons de la survenue périodique de ce phénomène et de sa résolution spontanée restent aujourd'hui insuffisamment connues. (2, 4, 6)

Ce terme de migraine, tellement mal interprété par la population, a été et est encore mal utilisé en ce qui concerne les céphalées. Même si la plupart des personnes sur cette terre auront des maux de tête cela ne veut pas dire qu'ils sont migraineux. Il est important de noter que les migraines sont une catégorie de céphalées car il existe plus de 200 diagnostics possibles regroupés dans une classification internationale : l'International Classification of Headache Disorders (ICHD) (*Tab.I*). (4,6)

Tableau I : La classification internationale des céphalées : International Classification of Headache Disorders-3^{ème} édition (2,6)

CATEGORIE		EXEMPLES
(Liste non exhaustive)		
<u>CÉPHALÉES PRIMAIRES :</u>		
Elles sont causées par un dysfonctionnement du système nerveux sans lésions visibles ni maladie.		
1	Migraine	Avec ou sans aura, épisodique, chronique, crise prolongée.
2	Céphalée de tension	Céphalée de tension épisodique ou chronique, avec ou sans hypersensibilité du crâne.
3	Céphalée trigémino-autonomique	Céphalée de Horton, hémicrânie paroxystique ou continue, Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT).
4	Autres céphalées primaires	Céphalées induites par l'effort, l'activité sexuelle, la toux. Céphalée chronique quotidienne de novo (CCQN).
<u>CÉPHALÉES SECONDAIRES :</u>		
Elles sont causées par des lésions visibles de la tête ou du cou ou encore des perturbations métaboliques de l'organisme.		
5	Céphalée post-traumatique	Maux de tête causés par les traumatismes crâniens et cervicaux, céphalée après une chirurgie du cerveau.
6	Céphalée liée à un problème vasculaire cérébral	Céphalée après un accident vasculaire cérébral (AVC), un anévrisme, une hémorragie cérébrale, une thrombose veineuse.
7	Céphalée associée à un problème cérébral autre que vasculaire	Tumeurs cérébrales, hypertension ou hypotension intracrânienne. Céphalées associées à l'épilepsie.
8	Céphalée causée par une substance ou son sevrage	Abus médicamenteux (triptans etc.), sevrage de caféine, arrêt de pilule avec œstrogènes.

9	Céphalée causée par une infection du cerveau	Méningite, abcès cérébral, bactéries, virus, parasites.
10	Céphalée causée par un problème métabolique	Apnée du sommeil, plongée sous-marine, hypothyroïdie, altitude, hypertension et autres.
11	Céphalée causée par un problème du cou, des yeux, des dents, des oreilles	Céphalée cervicogène, sinusite, problème temporomandibulaire, glaucome, problèmes dentaires.
12	Céphalée associée à un problème psychiatrique	Trouble somatoforme et psychose.
<u>NÉVRALGIES CRÂNIENNES</u>		
13	Névralgies et douleurs neuropathiques	Névralgie du trijumeau, névralgie occipitale (ou d'Arnold), stomatopyrose (bouche brûlante), douleur faciale liée à la sclérose en plaques.
14	Autre	Céphalée de cause inconnue ou non encore classifiée.
15	Appendice	Céphalée en cours de définition.

La migraine est une pathologie neurovasculaire complexe, qui possède un processus physiologique très compliqué et encore mal compris. Ce processus se caractérise par une hypersensibilité à divers stimuli sensoriels et environnementaux. Ces stimuli provoquent chez certaines personnes vulnérables un phénomène complexe, qui voit libérer au sein des méninges des substances inflammatoires perturbant l'homéostasie neuronale et vasculaire. Une réaction en chaîne exagérée est ensuite déclenchée au niveau des structures du cerveau chez le sujet migraineux. Cette réaction engendre une douleur violente, unilatérale (d'où la dénomination de "mi"- "graine", du grec *hemikrânia*), pulsatile et d'intensité modérée à sévère. Cette douleur est aggravée par l'activité physique et est souvent associée à des nausées, des vomissements, ainsi qu'à une photophobie et une phonophobie¹. (2,6)

¹ La photophobie désigne le fait de ne pas supporter la lumière et la phonophobie le bruit.

Aujourd'hui, la migraine reste encore compliquée à définir et à comprendre mais son existence ne date pas d'aujourd'hui.

2. Histoire

La migraine est une maladie connue depuis des siècles, elle accable les êtres humains depuis la nuit des temps. La lecture de textes anciens permet de suivre la compréhension de cette neuropathie et de ses traitements. Progressivement, en fonction des différentes observations au cours de l'histoire, une description de la migraine et de sa physiopathologie est apparue (*Tab.II*). (4,6)

Tableau II : Anciennes descriptions de la migraine (d'après 4,6)

PÉRIODE	DESCRIPTION
ÉPOQUE DES PHARAONS (1500 ans avant notre ère)	La première allusion de cette « maladie » a été trouvée dans un papyrus égyptien et remonte donc à l'époque des pharaons. L'évocation est très précise avec la description exacte de maux de tête, d'un hémicrâne s'accompagnant de malaises et de vomissements. Puis, d'autres évocations ont été retrouvées dans des documents tant en Mésopotamie que dans la Palestine ancienne.
ANTIQUITÉ Hippocrate, « père de la médecine » (460-377 avant J-C)	Hippocrate parle de la migraine, voire l'« analyse », dans ses <i>Aphorismes</i> où il distingue divers types de migraines. Pour Phoenix, « il éprouvait à l'œil droit comme un éclair qu'il voyait briller et au bout de peu de temps une douleur violente se fixait dans la tempe droite, puis dans toute la tête et dans le cou à l'endroit où la tête s'attache en arrière à la vertèbre ». Il décrivait aussi une tension et une dureté au niveau des tendons. Il s'efforçait d'ouvrir la bouche, il éprouvait de la contraction et s'en suivait des vomissements qui le soulageaient. ⇒ À cette époque il y a la première description de l'aura, de douleur cervical et de vomissements.
ANTIQUITÉ Arrêtée de	Cette arrêtée décrit les migraines ophtalmiques et dit de la migraine qu'elle « se distingue des autres céphalées par son siège et son

<p>Cappadoce <i>(Ier siècle : 30-90 avant J-C)</i></p> <p>Galien de Pergame</p>	<p>intermittence. Elle revient à intervalles plus ou moins longs et se limite à une moitié du crâne ». Elle est appelée hétérocrânie.</p> <p>À la même période, Galien de Pergame explore les troubles digestifs associés aux migraines en nommant ces douleurs crâniennes <i>hemicrania</i> (du grec <i>cranion</i> : tête) qui a donné migraine.</p> <p>⇒ À cette époque il y a des descriptions de nausées, de vomissements, de photophobie, de phonophobie, d'étourdissements, de syncope et d'impact sur la qualité de vie.</p>
<p>RENAISSANCE</p> <p>Au XVI^{ème} siècle : Ambroise Paré ; Du XVII^{ème} au XIX^{ème} siècle : Trousseau, Charcot ou Nick (en France), Thomas Willis outre-Manche (1621-1675)</p>	<p>Cette même migraine était bien connue et reconnue. Elle était soignée par les druides et autres « médecins empiriques » à coups d'administrations de saule, de gui sacré, d'armoise, de trèfle et en ayant recours au thermalisme (qui est toujours encore d'actualité de nos jours, particulièrement Vichy).</p> <p>Thomas Willis a établi le rôle prépondérant de la vasodilatation des artères céphaliques et notamment de l'artère temporale qu'il est possible de sentir battre sous les doigts, pendant la crise migraineuse. Ils se sont intéressés aux facteurs déclenchants de cette « maladie » et le rôle de certains aliments.</p>
<p>Edward Lieving <i>(1832-1919)</i></p>	<p>Edward Lieving explique sa théorie de « l'orage nerveux ». Il définit la migraine comme une disposition primaire et souvent héréditaire du système nerveux lui-même, un débalancement</p>

	<p>progressif de l'équilibre des « parties nerveuses ».</p> <p>⇒ Il décrit dans la migraine le rôle de la génétique et l'importance du système neurologique.</p>
--	--

En lisant les textes médicaux de l'Antiquité à nos jours, il est possible de constater que les symptômes migraineux sont semblables voire identiques au cours des siècles mais que les théories sur le fonctionnement de cette pathologie évoluent. C'est ce que nous allons voir dans le deuxième point qui parle de la physiopathologie de la migraine.

II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MIGRAINE

La physiopathologie de la migraine a été et est encore très méconnue. Comme je vais vous décrire ci-dessous, plusieurs théories explicatives découlent au cours du temps. Il y a d'un côté les théories anciennes datant de l'Antiquité telles que la théorie des humeurs et la théorie sympathique et d'un autre côté les théories du XX^{ème} siècle telles que la théorie vasculaire et la théorie neurogène. Cependant, une seule théorie reste d'actualité aujourd'hui : la théorie neurovasculaire.

1. Théories de l'Antiquité

À cette époque, un ensemble de théories psychanalytiques marquantes se sont succédé. Cela est notamment lié au fait que le fonctionnement cérébral est longtemps resté difficile à étudier. D'ailleurs les plus anciennes théories faisaient référence aux dieux et aux esprits.

(6) De l'Antiquité au XIX^{ème} siècle, deux théories principales découlaient des observations : la théorie des humeurs et la théorie sympathique.

1.1. Théorie des humeurs

Les humeurs étaient au nombre de 4 : la bile jaune, la bile noire, le sang et la lymphe. Depuis la première proposition de Galien, les migraines étaient attribuées à un problème de bile jaune, notamment à cause des nausées et vomissements associés aux crises. La migraine était appréhendée comme un phénomène purgatoire, d'autres symptômes

« sécrétoires » comme la diarrhée, les urines abondantes, la transpiration et même les larmes venant appuyer cette théorie. Encore aujourd'hui le terme crise de foie est parfois utilisé pour décrire les migraines.

1.2. Théorie sympathique

Le terme sympathique employé par les Grecs signifie une communication inconsciente entre le cerveau et les viscères. Selon cette théorie, des blocages intestinaux ou utérins (constipation, menstruations) pouvaient déclencher une crise migraineuse. (6)

Ces deux théories ont laissé place, au XX^{ème} siècle, à des observations plus poussées et liées à une meilleure connaissance du fonctionnement cérébral.

2. Théories du XX^{ème} siècle

Dans la première moitié du XX^{ème} siècle, deux théories ont été proposées : la théorie vasculaire et la théorie neurogène.

2.1. Théorie vasculaire

C'est durant les années 1970 que les théories psychanalytiques ont été remplacées par la théorie vasculaire. La migraine commence donc à être considérée comme un phénomène artériel ce qui a permis aux migraineux d'être libérés de l'étiquette psychiatrique. Déjà dans l'Antiquité, le rôle de la pulsation artérielle dans la céphalée migraineuse était reconnu. (6, 12)

Cette théorie vasculaire fut proposée par le médecin anglais Thomas Willis. Comme son nom l'indique, elle est d'origine vasculaire et est basée sur des spasmes provenant des artères et remontant le long des nerfs vers le cerveau. Cette théorie fût renforcée par les observations d'Harold Wolff (1898-1962). Il a permis d'observer que, d'une part, la dilatation des artères de la tête causait les céphalées et que, d'autre part, les traitements utilisés, comme l'ergotamine, visaient à corriger cette dilatation. Cette théorie s'explique par une perturbation de la stabilité vasculaire causée par des médiateurs endogènes appelés également neuromédiateurs (noradrénaline, sérotonine, histamine) ou des

facteurs exogènes. Cette instabilité vasculaire commence par une phase intracérébrale de constriction artériolaire qui précède la phase de dilatation. (6, 12, 18)

2.2. Théorie neurogène

La théorie neurogène suppose que la migraine est le résultat d'une séquence d'événements neurovasculaires et biochimiques. Ainsi, des médiateurs (substance P, neurokinine A, sérotonine, prostaglandines, histamine, monoxyde d'azote...) sont sécrétés en réponse à une activation anormale des terminaisons nerveuses de la dure-mère. Il en résulte une augmentation de la perméabilité vasculaire, à l'origine d'une inflammation locale dite neurogène, qui s'étend localement. (12)

Dans l'état actuel des connaissances, ces deux dernières théories ne sont pas réfutées. Cependant, en s'attardant sur leur description, il semblerait que la migraine ne soit pas expliquée par l'une ou par l'autre, mais plutôt par l'association des deux et à d'autres facteurs. (12)

Avec l'apparition des techniques d'investigation modernes et le développement des outils d'observation moléculaire, l'attention s'est déplacée à partir des années 1980, vers la biochimie et l'électrophysiologie cérébrale. La migraine est donc devenue un problème du système nerveux central, plus particulièrement du neurone et les phénomènes vasculaires sont réduits à des conséquences plutôt qu'à des causes. Il y a une quarantaine d'années la théorie faisant de la migraine un pur phénomène vasculaire était celle retenue. Cependant, elle a été abandonnée au profit du modèle trigémino-vasculaire reconnu unanimement comme responsable de la céphalée migraineuse. (4,6)

3. Théorie neurovasculaire : le système trigémino-vasculaire

La théorie neurovasculaire correspond à l'activation du système trigémino-vasculaire (STV). Cette activation se fait selon une cascade composée de trois réactions (qui seront décrites ultérieurement). Le nerf trijumeau ² semble jouer un rôle majeur comme l'ont

² Le nerf trijumeau est la cinquième paire de nerfs crâniens. Il est très important dans la compréhension de la migraine, puisqu'il transmet les sensations de la tête (visage, dents, sinus mais aussi des artères à l'intérieur du crâne et des méninges). Les nerfs sont comme des câbles électriques, ils permettent de transmettre un message à distance par un courant électrique.

montré les multiples travaux de Michaël Moskowitz (16). Mais il est important de noter que plusieurs médiateurs rentrent en jeu et permettent d'expliquer le fonctionnement et l'implication de ce STV dans le déclenchement de la céphalée migraineuse.

3.1. Médiateurs de la théorie neurovasculaire

Les symptômes de la migraine, outre la douleur, concernent la vasomotricité céphalique (vasodilatation de vaisseaux intracrâniens) et le contrôle réflexe de l'appareil digestif (nausées, vomissements etc.), au niveau desquels de nombreuses substances neuroactives ou neurohormones jouent un rôle régulateur. Il était donc normal de chercher à savoir si des modifications impliquant ces mêmes substances pouvaient être mises en évidence chez les patients migraineux, notamment lors des crises. Par ailleurs, l'étude des mécanismes d'action d'agents antimigraineux a permis la mise en avant de quelques substances neuroactives dont l'implication dans la physiopathologie de la migraine est très probable. C'est en particulier le cas de la sérotonine (5-HT) qui possède des propriétés vasomotrices au niveau de la circulation générale et des fonctions de neuromédiateur dans le système nerveux central. Le neuropeptide calcitonin gene-related peptide (CGRP) est notamment impliqué et joue un rôle dans la théorie neurovasculaire de la migraine. Enfin, un gaz, le monoxyde d'azote (NO), semble aussi participer aux désordres fonctionnels associés à la migraine. (7)

3.1.1. Sérotonine

Le noyau raphé médian est important dans la crise migraineuse. Il se trouve dans le tronc cérébral et est responsable de la synthèse de sérotonine qui se diffuse dans tout le cerveau. (6)

La sérotonine possède plusieurs mécanismes d'action (*Fig. 1*). Elle a été isolée du sérum il y a une cinquantaine d'années sur la base de ses propriétés vasoconstrictrices. Elle est stockée dans la circulation sanguine au niveau des plaquettes et sa libération, lors d'une atteinte tissulaire, déclenche la vasoconstriction locale contribuant ainsi à stopper l'épanchement sanguin. Elle est aussi présente dans les cellules entérochromaffines de l'intestin et sa libération est nécessaire au péristaltisme intestinal. La sérotonine peut aussi conduire à l'excitation des fibres vagues qui se projettent dans les centres bulbaires à

l'origine du réflexe du vomissement. C'est ainsi que s'expliquent les nausées et vomissements qui surviennent lors d'une chimiothérapie anticancéreuse, les agents cytotoxiques utilisés entraînant la lyse des cellules entérochromaffines et donc un relargage massif de sérotonine au niveau intestinal. Enfin, cette monoamine est aussi un neuromédiateur dans le système nerveux central, les neurones qui la synthétisent et la libèrent sont impliqués dans le contrôle de nombreuses fonctions, tels le rythme veille-sommeil, la thermorégulation, la nociception, le stress, etc. (7)

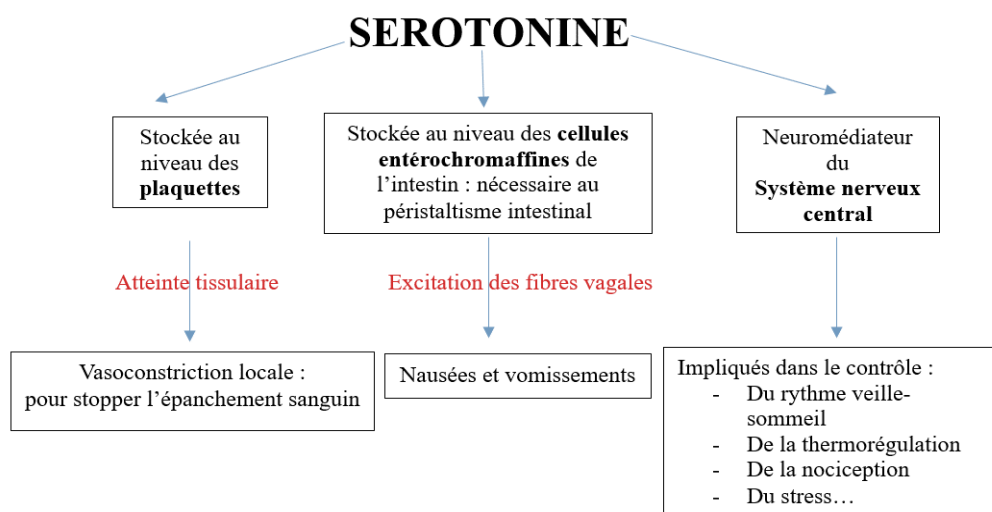


Figure I : Mécanisme d'action de la sérotonine (d'après (7))

Malgré de nombreuses études consacrées au suivi de la 5-HT dans le compartiment sanguin chez des patients migraineux, au cours et entre les crises, peu de données cohérentes ont pu finalement en être tirées. Seule une diminution des taux plaquettaires de 5-HT semble être retrouvée assez régulièrement, par les auteurs, au cours de la crise de migraine sans aura (15). Ainsi, l'administration de réserpine, qui provoque une déplétion des stocks plaquettaires de 5-HT ou de fenfluramine³ à l'origine d'une libération massive de l'amine, peut déclencher une crise chez des patients migraineux. Les observations en faveur de l'implication de la 5-HT dans la physiopathologie de la migraine sont surtout de nature pharmacologique, certains traitements étant basés sur les

³ La fenfluramine est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} aux propriétés anorexigènes qui agit directement sur les structures nerveuses centrales régulant le comportement alimentaire par le biais de la sérotonine.

propriétés anti sérotoninergiques de certaines molécules comme je vous décrirai dans la partie III consacrée aux traitements.

3.1.2. CGRP

Le CGRP est un peptide de la famille de la calcitonine. Il est le peptide le plus abondamment produits par les neurones tant au niveau central que périphérique. Il a une action vasodilatatrice très puissante et est également impliqué dans la transmission de la douleur. Le CGRP agit après une liaison à un récepteur couplé à une protéine-G, le récepteur CALCRL (Calcitonin receptor-like receptor) et à un récepteur RAMP1 (Receptor activity modifying protein-1). L'ubiquité de ces récepteurs dans l'organisme suggère que le CGRP joue un rôle dans la plupart des grandes fonctions homéostatiques. Des études suggèrent que la stimulation environnementale, à l'origine de la crise de migraine, entraîne le relargage de CGRP à partir des projections nerveuses trigéminées. Ce peptide se lie ensuite aux récepteurs localisés sur les vaisseaux irriguant les méninges et induit leur dilatation. D'ailleurs des taux élevés de CGRP ont été retrouvés dans le plasma des patients migraineux et l'injection intraveineuse de ce peptide induit des crises de migraine chez les patients souffrant de la maladie. (2)

3.1.3. Monoxyde d'Azote

Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé à partir de l'arginine par la NO synthase au niveau des fibres nerveuses périvasculaires et des cellules endothéliales (*Fig.II*). (7)

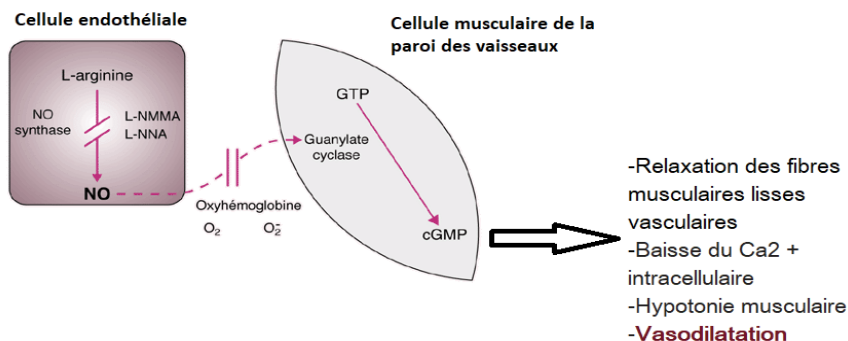


Figure II : Synthèse du NO (d'après (7))

Le NO est considéré comme le principal des EDRF (endothelium-derived relaxing factors) à l'origine de la relaxation des fibres musculaires lisses des vaisseaux. En outre, le NO est un activateur des fibres nerveuses qui transmettent les messages nociceptifs depuis la périphérie jusqu'à la moelle épinière et le bulbe rachidien. De par ces deux fonctions vasorelaxantes et pronociceptives, il est donc un excellent candidat pour jouer un rôle important dans la physiopathologie de la migraine. En activant les terminaisons nerveuses périvasculaires, il provoque la libération de peptides vasoactifs comme le CGRP, la substance P et la neurokinine A, à partir des terminaisons des fibres trigéminales, au niveau de la pie-mère. (7)

Des molécules qui augmentent la production de NO, comme la nitroglycérine (donneurs de NO) ou encore l'histamine, provoquent en perfusion intraveineuse une céphalée pulsatile chez les patients migraineux (21). En comparaison de la migraine spontanée, la crise déclenchée par la nitroglycérine présente de nombreuses homologues : le caractère pulsatile, la douleur accrue avec une activité physique, la dilatation des artères temporale et cérébrale moyenne, mais aussi des différences. En effet, il est exceptionnel d'induire une photophobie, une phonophobie, des nausées ou des vomissements par la perfusion intraveineuse de ce donneur de NO. En d'autres termes, le NO pourrait être impliqué dans la genèse de la céphalée au sens stricte, mais pas dans celle des symptômes associés. (7)

3.2. Description de la théorie neurovasculaire

Le STV est composé d'une cascade de réactions qui entraîne la douleur ou plus précisément la céphalée migraineuse. Cette douleur est transmise par nociception.

Pour rester schématique, cette cascade est composée de trois réactions qui s'enchaînent (*Fig. III*) :

- 1^{ère} réaction : la stimulation de l'hypothalamus : sous l'effet des stimuli sensoriels et environnementaux (tels que la lumière, certaines odeurs, le stress, la fatigue, les modifications du rythme de vie, certains aliments etc.) il y a une stimulation de l'hypothalamus ;

- 2^{ème} réaction : la libération de neuropeptides par les afférences méningées du nerf trijumeau : le nerf trijumeau émet des afférences (les 3 branches du trijumeau) qui innervent les vaisseaux sanguins des méninges que sont la dure-mère et la pie-mère. Ces afférences et le ganglion de Gasser sur lequel elles convergent, sous l'effet des différents stimuli et stimulés par la sérotonine, libèrent divers neuropeptides comme le CGRP et la substance P ;
- 3^{ème} réaction : la dilatation des artères et des artérioles méningées et l'inflammation des tissus périvasculaires : ces peptides libérés dans l'espace péri-vasculaire de la dure-mère, sont pro-inflammatoires, vaso-actifs et algogènes⁴ ce qui signifie qu'ils sont à l'origine d'une vasodilatation artérielle (18) et d'une inflammation stérile de la paroi des vaisseaux, ce qui explique la douleur migraineuse. Il s'agit d'un comportement anormal des vaisseaux sanguins qui irriguent le cerveau. Ceux-ci se contractent, puis se dilatent de façon excessive tout en étant le siège d'une « inflammation stérile » d'origine neurogène : c'est ce qui provoque les douleurs. (6, 9, 13,14)

Toutes ces réactions engendrent elles-mêmes en retour des stimuli transmis aux structures profondes du cerveau expliquant le cortège de signes accompagnant la crise de migraine tels que les vomissements, les nausées, etc.

⁴ Substance qui provoque la douleur et la maintient.

LE MÉCANISME DE LA MIGRAINE

Un facteur déclenchant (stress, hormones, aliments...) provoque une stimulation de l'hypothalamus ①. Les neurones qui innervent les artères de la périphérie du cerveau sont stimulés ② et libèrent des substances (sérotonine) dans les vaisseaux.

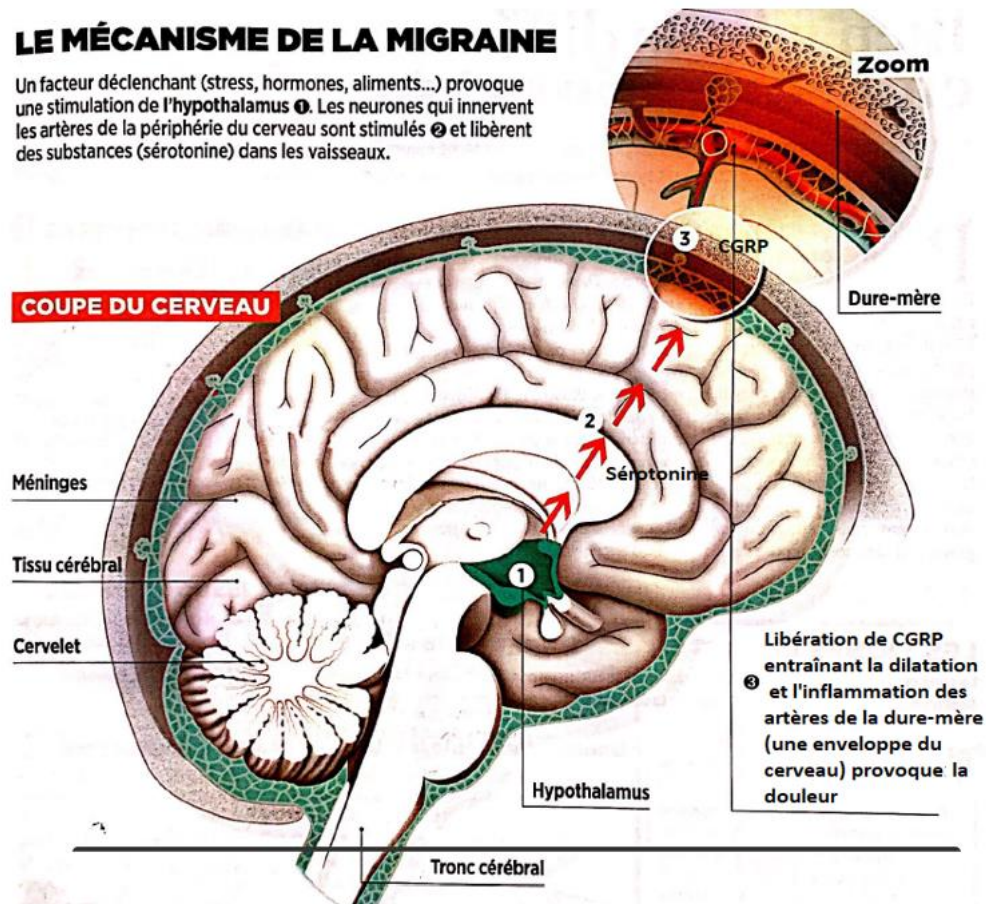


Figure III : Modèle trigémino-vasculaire (d'après (2, 6, 9))

Cette théorie a donc été démontrée mais certains aspects restent encore discutables notamment le rôle de la vasodilatation (19).

La physiopathologie de la migraine reste assez complexe, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'activation du STV au cours des crises restent encore mal compris. D'autres études sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des céphalées migraineuses. D'ailleurs, en mai 2018 une équipe a identifié une nouvelle zone cérébrale possiblement impliquée dans la migraine, la pie-mère, une fine lame de tissu qui recouvre le cerveau (9). La théorie du STV reste malgré tout en vigueur et permet de comprendre de façon simple le fonctionnement de la céphalée migraineuse.

*« Si vous ne pouvez pas l'expliquer simplement,
c'est que vous ne le comprenez pas assez bien »*

Albert Einstein

La pathologie ainsi définie et son mécanisme physiologique détaillé, vient le moment d'aborder les facteurs de risques de développer cette neuropathie et les comorbidités.

III. FACTEURS DÉCLENCHANTS ET COMORBIDITÉS

Les facteurs déclenchants sont nombreux et variables. Ils varient selon les patients mais aussi d'une crise à l'autre chez un même patient (*Tab.III*). Les plus fréquents sont les facteurs psychologiques (émotions, stress), cités par 50 à 70% des migraineux. D'autres facteurs peuvent être incriminés comme l'alimentation, le climat, un changement de rythme ou de mode de vie et bien d'autres. D'ailleurs, il n'est pas rare d'observer qu'une "grasse matinée" ou une sieste peuvent favoriser la survenue d'une crise, comme la consommation de chocolat ou de café. Parfois, la combinaison de plusieurs facteurs est nécessaire (alcool, jeûne et nuit blanche). Les crises de migraine avec aura visuelle sont majoritairement déclenchées par une lumière vive (soleil, lumière électrique éblouissante) ou une lumière alternative (télévision, cinéma). (2, 27, 41, 46)

Tableau III : Facteurs déclenchants une crise de migraine (d'après (27, 39, 46))

Facteurs psychologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Contrariété - Anxiété, stress - Émotion (négative ou positive) ou choc psychologique
Facteurs hormonaux	<ul style="list-style-type: none"> - Règles - Prise de contraceptifs oraux ou traitement hormonal
Modification du mode de vie	<ul style="list-style-type: none"> - Déménagement - Changement de travail, surmenage - Vacances, week-end, voyages
Facteurs sensoriels	<ul style="list-style-type: none"> - Lumière - Bruit, odeur - Vibrations
Aliments	<ul style="list-style-type: none"> - Alcool - Repas trop riches (graisses cuites, fromages) - Agrumes
Facteurs climatiques	<ul style="list-style-type: none"> - Vent

	<ul style="list-style-type: none"> - Chaleur humide (temps orageux) - Froid
Habitudes alimentaires	<ul style="list-style-type: none"> - Jeûne, hypoglycémie - Repas sautés ou irréguliers - Sevrage en caféine
Autres facteurs	<ul style="list-style-type: none"> - Manque ou excès de sommeil (grasse matinée) - Altitude - Effort physique inhabituel provoquant une tension musculaire - Traumatismes crâniens - Activité sexuelle

Ces multiples facteurs déclenchants sont les éléments constitutifs du seuil de migraine. En effet, il existe un seuil migraineux variable d'une personne à l'autre et c'est cette notion de seuil qui rend compte que tout individu peut, un moment donné de son existence, faire une crise migraineuse isolée. C'est à l'occasion de l'abaissement momentané de ce seuil, suite à l'exposition d'un ou plusieurs facteurs, que la crise se déclenche. Il est important de noter qu'elle peut se déclencher spontanément sans aucun facteur, mais peut aussi être provoquée par une association de plusieurs facteurs. Une partie de la population migraineuse est plus sensible aux différents facteurs déclenchants du fait d'un seuil particulièrement bas et développe une migraine chronique caractérisée par des crises survenant de façon plus ou moins régulière. Cependant, supprimer ces facteurs déclenchants n'aboutit généralement pas à la suppression totale des crises. (14, 46)

Il est malgré tout important que les patients apprennent à les reconnaître afin d'essayer d'éviter certaines crises. C'est pour cela que dans cette thèse ces facteurs seront classés en deux groupes de risques, non modifiables et modifiables ainsi qu'une partie concernée aux comorbidités.

1. Facteurs de risques non modifiables

La migraine touche tous les âges mais elle touche plus particulièrement les adultes. Douze pourcents d'entre eux sont touchés à partir de la puberté entre 20 et 55 ans, avec un pic de prévalence entre 35 et 45 ans (6,7). L'âge fait donc partie des facteurs de risques non modifiables mais il en existe bien d'autres comme je vais vous décrire ci-dessous.

1.1. Origines géographique

La population occidentale est particulièrement touchée par cette maladie. D'ailleurs les italiens sont les plus migraineux avec une prévalence de 24,6%. Mais la migraine affecte aussi, en moindre proportion, les populations africaines et asiatiques. Elle est donc fréquente chez les occidentaux mais elle est davantage étudiée en Amérique du Nord et en Amérique du Sud (Fig.IV). (6, 7)

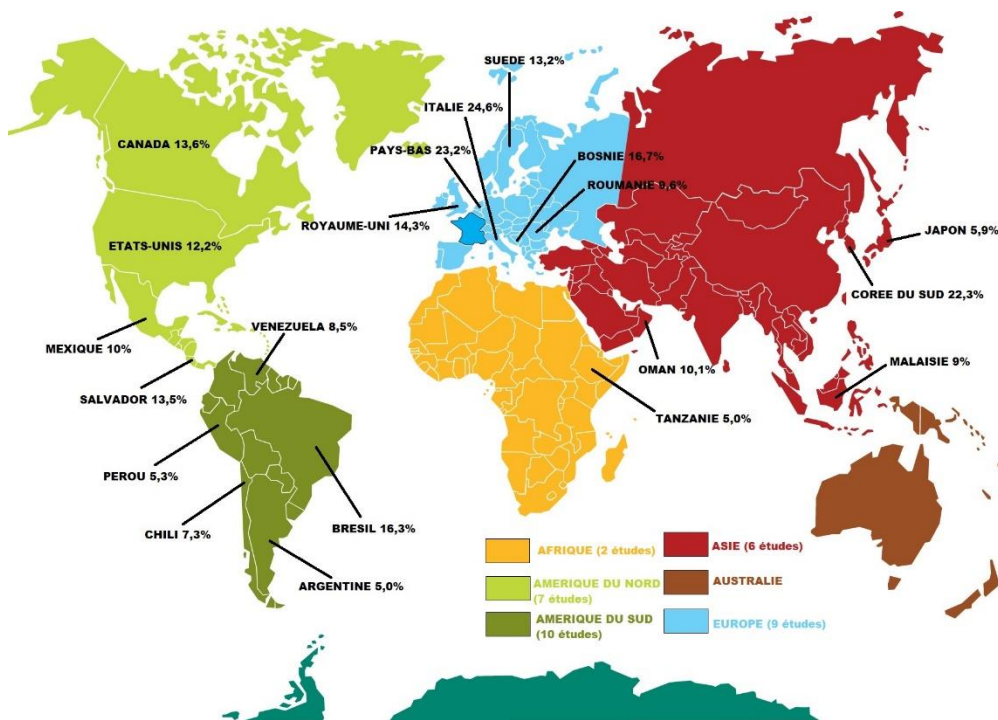


Figure IV: Prévalence de la migraine dans le monde (d'après (3,6))

1.2. Facteurs hormonaux et sexe

Les liens entre la maladie migraineuse et les hormones sexuelles féminines sont évidents si l'on considère les données épidémiologiques (Fig.V). En effet, chez l'enfant la

distribution de la migraine est parfaitement équilibrée entre les filles et les garçons, alors qu'à l'âge adulte, avec la puberté, les femmes deviennent plus affectées que les hommes avec une distribution de près de 3 femmes pour 1 homme. (2, 6, 9, 32, 34)

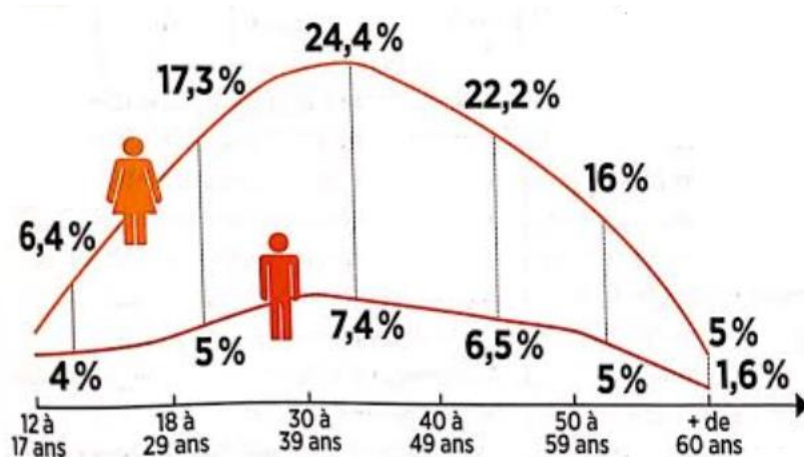


Figure V : La fréquence de la migraine selon l'âge et le sexe (d'après (9))

Le sexe féminin est le premier facteur de risque non modifiable dans la pathologie migraineuse. D'ailleurs, la période des règles, la prise de contraceptifs oraux, le premier trimestre de grossesse ou la périménopause peuvent générer une crise. (2, 6, 9)

En dehors de la large prédominance féminine de l'affection, différents éléments laissent penser que les hormones ovariennes jouent un rôle notable dans la migraine. En effet, il existe trois périodes au cours de la vie d'une femme où les hormones jouent un rôle important ce qui conditionne le déclenchement ou l'absence d'une crise de migraine.

1.2.1. Migraine cataméniale et menstruations

La migraine cataméniale ou migraine menstruelle se définit par un mal de tête survenant une fois par mois, dans la période allant des 2 jours qui précèdent les règles aux 3 jours qui les suivent. Souvent elle est associée à d'autres crises non liées aux règles lors du cycle. La migraine cataméniale « pure », ne concerne que 7% des migraineuses et survient uniquement lors des menstruations, sinon le terme de « crises associées aux menstruations » est employé lorsque les crises non liées aux règles sont aussi présentes. Les femmes qui démontrent un lien clair entre leurs règles et leurs migraines auront

d'avantages de chances de voir leur situation s'améliorer durant la grossesse, un état où les taux d'œstrogènes se stabilisent et à la ménopause lorsque les cycles hormonaux cessent. Il est aussi possible que cette sensibilité du cerveau aux hormones soit causée par des facteurs génétiques. Le traitement de cette migraine reste donc un vrai défi. (6, 9)

Cette hormonodépendance de la migraine, qui concerne surtout la migraine sans aura, est également prouvée par la survenue fréquente des crises en période menstruelle. Il importe peu qu'il s'agisse d'une période menstruelle naturelle ou de l'hémorragie de privation faisant suite à l'arrêt de la contraception orale. Près de 60% des patientes rapportent que les crises qui surviennent durant leurs règles sont plus intenses, plus longues et plus difficiles à soulager que les autres et peuvent se répéter plusieurs jours d'affilée. (6, 9, 34)

1.2.2. Grossesse : une période d'accalmie ?

Au cours de la grossesse, il existe habituellement dans 60 à 80% des cas une amélioration spontanée de la maladie migraineuse. La grossesse correspond à des taux hormonaux stables, ce qui explique la quiescence de la migraine durant cette période chez la majorité des femmes enceintes. Il faut ajouter que chez celles-ci, il est constaté une élévation importante des taux d'endorphines et les crises qui surviennent ne présentent pas de caractéristiques particulières. Cependant chez trois femmes sur quatre elles disparaissent pendant le dernier semestre de la grossesse. Il est donc nécessaire d'informer et de rassurer les patientes quant à la survenue de ces crises. De façon générale, les traitements pharmacologiques doivent être évités au maximum au profit de techniques non médicamenteuses. (3, 4, 14)

1.2.3. Ménopause

L'influence de la ménopause est variable. Cependant il existe une amélioration de la migraine à la ménopause de façon régulière. Certaines femmes constatent l'arrêt des crises de migraine après la ménopause. D'autres vont garder des crises mensuelles comme si elles avaient encore leurs règles. Chez d'autres encore, les crises vont se modifier, devenant moins caractéristiques, plus fréquentes, plus globales, se rapprochant quelque peu de ce que l'on appelle les céphalées de tension. (14, 27)

1.3. Facteur génétique

Il existe une composante génétique, particulièrement évidente dans certaines formes de migraine, telle que la migraine hémiplegique familiale (MHF) dont la transmission se fait sur un mode autosomique dominant. (6)

1.3.1. Caractère héréditaire

Le caractère héréditaire de la migraine est suspecté depuis plus de deux cent ans et faisait même partie des anciens critères de classification de l'Ad Hoc Committee en 1955. Ce caractère reste cependant difficile à étudier en raison de plusieurs critères qui restent mal définis comme la fréquence des antécédents familiaux, le rôle respectif des facteurs génétiques et environnementaux ainsi que le(s) mode(s) de transmission. (7, 11)

À l'interrogatoire, il ressort souvent que les parents et/ou les grands-parents étaient eux-mêmes affectés par cette pathologie. Cette prévalence familiale ressort de même de l'interrogatoire de jumeaux porteurs de cette maladie. Mais le mode de transmission, par contre, demeure encore obscur aujourd'hui. Toutefois, dans 20% des cas, aucun caractère héréditaire ne peut être trouvé, ce qui amène un grand nombre de spécialistes à réfuter tout caractère héréditaire. À l'inverse, il semble évident que chez le jeune enfant un certain « apprentissage » de la maladie existe, ces enfants « apprenant » la migraine de leurs parents. (4)

1.3.2. Mode de transmission polygénique

Plusieurs études de familles ont été conduites de 1954 à aujourd'hui. Tous les modes de transmission ont été évoqués, qu'il s'agisse d'un mode autosomique dominant, récessif, lié au sexe ou mitochondrial. Cependant la transmission de la migraine selon un mode polygénique ressort dans plusieurs études (7,11). Cette composante héréditaire polygénique serait une combinaison de mutations de plusieurs gènes qui serait nécessaire à l'expression du phénotype migraineux chez un individu donné (7,11). D'ailleurs, les facteurs génétiques seraient plus importants dans la migraine avec aura que dans la migraine sans aura (11, 14)

À l'heure actuelle, une opinion définitive ne peut être émise sur le mode de transmission et sur la nature de ce qui est transmis. Il n'y a sûrement pas un gène de la migraine. Il s'agit plutôt de facteurs de susceptibilité faisant peut-être intervenir plusieurs gènes sur lesquels vont interférer les facteurs d'environnement. Il est vraisemblable que l'hérédité conditionne une susceptibilité neurovasculaire particulière qui nous paraît être le fondement de la maladie migraineuse. C'est sur cette perturbation de base que viennent interférer des facteurs favorisants et/ou déclenchants de la crise migraineuse. (14)

Depuis 2010, des études d'association pangénomique (24) ont enfin permis l'identification des premiers loci de susceptibilité aux formes fréquentes de migraine, sans aura et avec aura typique. Cependant d'autres études restent nécessaires pour confirmer cette découverte.

Après avoir vu les facteurs de risques non modifiables, vient le moment de voir les facteurs de risques modifiables.

2. Facteurs de risques modifiables

Ce sont des facteurs déclenchants qu'il est possible de modifier en prévention des crises de migraine. Leur suppression ou diminution ne signifie pas la disparition des crises mais cela peut permettre de les espacer ou même d'en diminuer l'intensité. Globalement, il est possible de retenir quelques facteurs de déclenchement bien connus des patients migraineux.

2.1. Facteurs environnementaux

Le milieu environnemental peut être un facteur déclenchant. Parmi ces facteurs, il y a le vent comme le foehn en Suisse, le vent du sud en France ou encore le sirocco. Il y a aussi la chaleur et l'humidité. Les variations de pression atmosphérique ainsi que la qualité de l'air respiré peuvent également engendrer des crises. (2, 4, 6)

2.2. Mode de vie

Les modifications du mode de vie comme un déménagement, un changement de travail, le chômage ou un licenciement et bien d'autres (*Tab.III*) peuvent être des facteurs de

risques de migraine. D'ailleurs, il est important de souligner que même des moments plus agréables comme des vacances ou un voyage peuvent aussi être des éléments déclencheurs. (2, 4, 6)

Le moindre changement d'ordre physique ou émotionnel chez un migraineux peut déclencher une crise. Cependant, les troubles du sommeil et le stress restent les deux facteurs les plus à risque.

2.2.1. Troubles du sommeil

Les liens entre la migraine et le sommeil sont multiples. En effet, dans certains cas le sommeil peut soulager une crise et dans d'autres cas la déclencher. Cependant, le manque de sommeil est un déclencheur fréquent et puissant des crises cité par plus de 40% des migraineux. Ces troubles peuvent être de différentes sortes : des insomnies, un syndrome des jambes sans repos, un bruxisme⁵, des cauchemars ou une apnée du sommeil. Malgré le fait que dormir reste un des traitements classiques pour soulager une crise, un pourcentage important de migraines survient durant le sommeil profond ou au petit matin. Ces crises nocturnes ou présentes à l'aube, sont souvent difficiles à traiter car la douleur est déjà bien installée au réveil. Le fait que le sommeil soit géré par plusieurs zones du tronc cérébral situées à proximité des noyaux responsables des crises migraineuses, fait de lui un facteur déclenchant. (6)

2.2.2. Stress

Déterminer le rôle réel du stress sur les migraines d'une personne en particulier est très difficile. En effet, il existe différentes sortes de stress :

- le stress aigu (accident, deuil, divorce, mariage, déménagement) ;
- le stress chronique (conjugal, professionnel, dû à la maladie, financier).

Il peut aussi y avoir une baisse de stress qui peut survenir à la fin de la semaine, au début des vacances ou lors d'une échéance professionnelle. Ces crises de migraine survenant les journées de repos semblent être dues principalement au changement brusque de

⁵ Le bruxisme est une tendance à serrer la mâchoire ou à grincer des dents.

rythmes et styles de vie surtout chez les sujets hyperactifs. Le mécanisme de migraine survenant lors de ces baisses de stress serait causé par la chute de cortisol dans le sang, ce qui est semblable à la diminution d'œstrogènes dans les migraines menstruelles. (4, 6)

Outre le mode de vie, la façon de s'alimenter peut aussi être un facteur déclencheur d'une crise.

2.3. Facteurs alimentaires

Plusieurs aliments sont réputés comme étant des déclencheurs de crises, mais certains sont nuisibles pour un petit pourcentage de la population. Les aliments majoritairement concernés sont les produits glacés (eau froide, glace), le vin, certains fromages, la mayonnaise, les graisses cuites, les agrumes et le chocolat. D'ailleurs ce dernier ne déclencherait pas les migraines, ça serait plutôt les migraines qui augmenteraient les fringales de chocolat. Certaines molécules chimiques, composant ces aliments, permettent d'expliquer l'origine du déclenchement de ces crises (*Tab.IV*). (4, 6)

L'alcool est l'un des déclencheurs alimentaires de migraine les plus connus. De 17 à 76% des migraineux décrivent un effet négatif de l'alcool en général. Plusieurs composantes des boissons alcoolisées peuvent agir sur le cerveau dont les sulfites et les tannins (*Tab. IV*) trouvés surtout dans le vin rouge. (2, 4, 6, 14)

Tableau IV : Les substances chimiques alimentaires déclenchant les migraines (d'après (6))

SUBSTANCE CHIMIQUE	ALIMENTS
Aspartame	Colas et autres produits diététiques Mets chinois, sauce soja
Glutamate monosodique	Produits fermentés
Histamine	Charcuterie, saucisses à hot dogs
Nitrites	Vins, fruits séchés

Sulfites	Vins
Tannins	Fromages vieillis, chocolat, noix,
Tyramine, phényléthylamine	agrumes, vinaigre, restes de table

Les principales causes alimentaires responsables du déclenchement d'une crise de migraine sont donc la consommation de certains aliments contenant certaines substances (Tab.IV). Cependant, il existe trois autres causes :

- le saut d'un repas (le jeûne) ou un petit déjeuner tardif ; (2,6)
- la déshydratation. Elle induit des perturbations hydro-électrolytiques au niveau du cerveau ce qui serait à l'origine de l'apparition fréquente de céphalées et de crises de migraine. Le fait d'augmenter sa consommation quotidienne d'eau peut diminuer la fréquence des crises. En moyenne, une femme devrait boire 2 litres d'eau par jour et un homme 3 litres d'eau à répartir tout au long de la journée soit 8 à 12 verres ; (2, 6)
- le sevrage de café. La caféine est un cas particulier, elle jouerait deux rôles dans la migraine. En effet la prise régulière de café serait un facteur de chronicisation migraineuse mais, en même temps, la caféine serait un traitement adjuvant de la crise migraineuse chez les personnes n'en consommant pas régulièrement. (2,6)

2.4. Facteurs sensoriels

De nombreux patients rapportent une hypersensibilité aux odeurs, appelée osmophobie, pendant les crises voire parfois entre les crises. Il s'agit souvent de parfums, de gaz d'échappement, de fumée de cigarette et/ou de vapeurs de détergent. La lumière exacerbe aussi la migraine, ce qui explique que les patients victimes d'une crise de migraine se réfugient dans l'obscurité totale : c'est ce qu'on appelle la photophobie. Il existe d'autres facteurs sensoriels tels que le bruit (phonophobie) et les vibrations. (2,6)

Le cerveau migraineux est donc influencé par l'environnement et par les habitudes de vie. Le migraineux doit prendre, chaque mois, chaque semaine voire chaque jour des décisions qui pourront changer l'évolution de ses journées, que ce soit au travail ou dans sa vie

personnelle. Pour prendre ces décisions, il faut être son propre expert, se connaître et connaître les traitements, les déclencheurs, les choses à éviter et les habitudes à favoriser. Le migraineux doit donc apprendre à vivre avec la migraine, il doit s'autogérer. (6)

Dans certains cas la migraine apparaît suite à une maladie sous-jacente, c'est ce nous allons voir dans la dernière partie concernant les comorbidités.

3. Comorbidités

La comorbidité désigne l'association de deux maladies chez une personne ou de la présence d'un ou plusieurs troubles qui se manifestent en même temps qu'une maladie primaire. Les mécanismes de déclenchement des crises de migraine sont complexes, il n'est donc pas surprenant que plusieurs états pathologiques puissent influencer les migraines ou y être liés. Les facteurs cervicaux sont souvent mis en avant par les migraineux et leurs médecins. Cependant, il n'est pas possible de traiter les migraines en ignorant le reste du fonctionnement du corps. Par exemple un migraineux ayant une maladie de Crohn ne pourra pas prendre d'anti-inflammatoires. (6)

Parmi les états pathologiques pouvant influencer les crises il y a :

- les problèmes psychologiques : la dépression, l'anxiété, une émotion ou un choc psychologique ; (2)
- l'obésité : elle est responsable de 20% des décès dans la société. Elle n'augmente pas le risque de souffrir de migraine mais les personnes souffrant d'embonpoint et d'obésité ont plus de risques d'avoir des maux de tête fréquents ou chroniques. D'ailleurs, le surpoids est un facteur de chronicisation de la migraine (9). Une étude épidémiologique américaine (3) a démontré que le risque de céphalées chroniques était multiplié par trois chez les obèses. L'obésité influence le corps de plusieurs façons. Ainsi, la posture de la colonne vertébrale se modifie et cela peut influencer les douleurs cervicales et donc les migraines. La graisse entretient également un état d'inflammation chronique qui pourrait aussi favoriser les crises. L'obésité est par ailleurs associée à l'apnée du sommeil, elle-même liée aux migraines. Enfin cette pathologie peut augmenter la pression intracrânienne, ce qui pourrait favoriser des maux de tête fréquents ; (6)

- les troubles ophtalmologiques ou ORL (oto-rhino-laryngologie) : ils ne sont pas la cause première de la migraine mais peuvent contribuer au déclenchement des accès migraineux. Il peut s'agir de troubles de la réfraction oculaire, de troubles de la convergence, de verres mal adaptés, d'une sinusite chronique, d'une hypertrophie de la cornée etc. ; (14)
- l'épilepsie : une épilepsie multiplie par plus de deux le risque de migraine. Mais une migraine peut aussi se compliquer en déclenchant des crises d'épilepsie comme je vous décrirai un peu plus tard. (2)

Pour clôturer cette première partie, nous pouvons dire que la migraine est la manifestation d'un état cérébral d'excitabilité altéré capable d'activer le STV en réponse à des stimuli ou dû à une sensibilité génétique. L'inflammation neurogène déclenchée produit ainsi la douleur migraineuse qui peut être ressentie dans la tête ou le cou. Les perturbations cérébrales liées à la crise expliquent de nombreux symptômes accompagnateurs. Les crises de migraine peuvent être déclenchées suite à une maladie sous-jacente mais surtout par divers facteurs. La partie II va nous permettre d'aborder d'autres aspects de la maladie notamment les méthodes diagnostics, les impacts et les complications.

PARTIE II : LA PATHOLOGIE MIGRAINEUSE

Dans cette deuxième partie il me semble indispensable d'aborder trois points. Tout d'abord, un premier point concernera le diagnostic de cette neuropathie et sera composé majoritairement des critères diagnostiques des différentes formes de migraines existantes. Ensuite, un deuxième point abordera les impacts que cette maladie peut engendrer. Enfin, un dernier point sera dédié aux complications.

I. DIAGNOSTIC : RÔLE DU MÉDECIN

Nous l'avons vu précédemment, il existe plus de 200 types de céphalées répertoriés dans la classification internationale ICHD-3 (*Tab.I*). Ceci montre bien la difficulté qu'il peut y avoir pour le médecin d'établir un diagnostic précis devant un mal de tête récent ou chronique depuis des années. C'est pour cela que dans cette première partie concernant le diagnostic, j'aborderai cinq points. Dans un premier temps, je parlerai du problème de sous-diagnostic. Ensuite, dans un deuxième temps, le déroulement de l'interrogatoire du médecin sera détaillé avant d'évoquer, dans un troisième temps, les examens complémentaires pouvant être nécessaires au diagnostic. Je m'attarderai, dans un quatrième temps, sur les différentes formes de migraines pouvant être diagnostiquées. Je clôturerai avec une cinquième partie concernant la description des différents diagnostics différentiels de la migraine.

1. Problème de sous-diagnostic

La migraine est une maladie sous-diagnostiquée. Il est important de préciser que seulement 40% des migraineux savent qu'ils souffrent de migraine. Le recours au système de soins, en ce qui concerne cette maladie, reste un point à améliorer. En effet, il ressort dans plusieurs études françaises que 30 à 45% des migraineux n'ont jamais consulté pour leurs migraines et ignorent leur statut de migraineux et les possibilités de prise en charge existantes. La plupart pensent qu'ils sont capables de se débrouiller seuls et qu'il n'y a pas d'intérêt ou bien qu'il n'y a pas vraiment de traitement. Ce problème conduit à une automédication importante de la part de ces patients au moment de leurs crises. (9, 10, 25, 27)

Il est important de souligner que 40% des migraineux ayant consulté déclarent ne pas avoir reçu de diagnostic de migraine. Parmi les 60% qui ont déjà consulté spécifiquement pour leur migraine, seuls 20% restent dans le circuit de soins. De plus, parmi les migraineux diagnostiqués, 40% seulement utilisent les médicaments qui leur ont été prescrits, c'est ce que démontre l'étude FRAMIG (26). En effet, cette étude montre que 94% des migraineux soignent leurs crises à l'aide d'antalgiques non spécifiques. (25, 27)

Tout ceci confirme la place importante qu'occupe l'automédication dans la prise en charge de la maladie migraineuse. Il existerait donc, à l'heure actuelle, une insuffisance de prise en charge médicale probablement liée à un déficit d'information des malades et des médecins aboutissant à une insatisfaction globale des migraineux.

L'hétérogénéité des crises de migraine dans la population migraineuse mais également pour chaque migraineux souligne l'importance d'une consultation médicale et d'un suivi individualisé et personnalisé. C'est au moment de la première consultation et surtout lors de l'interrogatoire que se dessine la qualité du parcours de soins.

2. Interrogatoire du médecin

En ces temps où le système de santé est sous pression, les professionnels ont peu de temps pour l'éducation de leurs patients. La migraine n'étant pas une priorité de la santé publique, peu de ressources sont attribuées à des équipes multidisciplinaires pour les aider. L'accès aux cliniques spécialisées est limité. (6)

Le caractère invalidant de la migraine justifie une évaluation et une interrogation rigoureuse afin d'adapter le traitement en conséquence. En tout premier lieu, la personne à consulter reste le médecin traitant. Le mal de tête est un des symptômes les plus fréquemment rencontrés lors des consultations et un des plus difficiles à évaluer. Ce mal peut être causé par une multitude de facteurs médicaux, de la méningite à la prise de certains médicaments, en passant par l'apnée du sommeil. (6).

2.1. Motifs de consultation

Les motifs les plus fréquents pour qu'un patient consulte sont la fréquence et/ou la sévérité de ses crises, le retentissement sur sa vie professionnelle et familiale ou l'impression de prendre trop de médicaments. Beaucoup plus souvent, le patient est amené à consulter parce qu'il présente des céphalées chroniques (plus de 15 jours par mois depuis plus de 3 mois, selon la classification internationale des céphalées). (10, 25)

Les besoins d'un patient lors de la consultation sont la connaissance des facteurs déclenchants et/ou l'origine de ses crises ainsi que la prescription d'un traitement efficace. Le médecin se doit donc de l'interroger sur son histoire et de lui poser les bonnes questions afin d'établir le bon diagnostic.

2.2. Histoire du patient

La première visite pour un problème de céphalée peut être longue si le cas est complexe, si l'histoire s'étend sur plusieurs années, s'il y a plusieurs types de maux de tête ou si la cause du mal est difficile à cerner. Dans une situation de migraine typique sans autres problèmes de santé, l'histoire peut se retracer très rapidement et le médecin peut se concentrer aussitôt sur la gestion des crises. Pour poser le diagnostic de la migraine, il interroge le patient sur plusieurs aspects de la maladie (*Tab.V*). Cet interrogatoire doit toujours être structuré car il est à ce jour le seul moyen d'affirmer une céphalée primaire, en l'absence de marqueur biologique ou radiologique. L'objectif principal est de discerner les céphalées primaires des céphalées secondaires (*Tab.I*). (4,6)

Tableau V : Histoire médicale : éléments à discuter lors de la visite médicale (d'après (6))

ÉLÉMENTS	EXEMPLES	REMARQUES
<u>ÉTAT GÉNÉRAL DE SANTÉ</u>		
Histoire médicale personnelle	Antécédents médicaux et chirurgicaux, accidents, problèmes dentaires et psychiatriques.	Certaines maladies peuvent être associées aux maux de tête, qu'elles en soient la cause ou la conséquence.
Histoire familiale	Histoire de migraine,	Certaines formes de

	d'épilepsie, de maladie neurologique dans la famille, surtout de premier degré.	céphalées sont héréditaires.
Habitudes de vie	Sommeil, consommation de café, tabagisme, alcool, exercice, travail, enfants, gestion du stress.	L'adaptation des habitudes de vie est primordiale.
<u>HISTOIRE DU MAL DE TÊTE</u>		
Nombre de maux de tête	Y a-t-il différents types de maux de tête ?	Il est préférable de se concentrer sur le mal le plus dérangeant, mais il faut aussi tenir compte des autres types de douleur.
Durée du problème	S'agit-il d'un mal de tête récent ou de la détérioration d'un mal de tête présent depuis des années ?	Un mal de tête réellement nouveau peut justifier une investigation. L'histoire migraineuse peut remonter à l'enfance.
Fréquence des maux de tête	S'agit-il de crises entrecoupées de journées normales ou plutôt d'un mal très fréquent, voire continu ?	L'approche est très différente si l'on a affaire à des crises de migraine ou plutôt de céphalées continues.
Durée des crises	En cas de crises, durent-elles des secondes ? des minutes ? des heures ? des jours ?	Il est parfois difficile d'établir la durée des crises si celles-ci sont fréquentes et entrelacées avec un mal de tête de fond.
Localisation	La douleur est-elle d'un côté ? Des deux ? Dans le front ? Dans le cou ? Dans	Même si la localisation ne donne pas toujours le diagnostic, c'est une

	l'œil ?	information importante.
Type de douleur	S'agit-il d'une pression ? D'une pulsation ? D'un choc électrique ou d'une brûlure ?	Certaines caractéristiques de la douleur peuvent guider le traitement, surtout dans le cas des névralgies.
Facteurs déclenchants et aggravants	Alcool, aliments, exercice, toux, activité sexuelle, stress, manque de sommeil.	Certains déclencheurs sont particulièrement associés aux migraines alors que d'autres font penser à d'autres causes.
Symptômes accompagnateurs	Nausées, difficulté à tolérer les sons et lumières, acouphènes, douleurs du cou, larmoiements etc.	Bien que certains symptômes soient plus fréquents chez les migraineux, ils peuvent être présents dans d'autres maladies.
Symptômes neurologiques	Problème de vision, de langage, de force, de sensation, de mémoire, d'équilibre.	La présence de symptômes neurologiques est inquiétante et justifie une investigation.
Symptômes généraux	Fièvre, perte de poids, malaise général.	Une atteinte de l'état général est inquiétante et justifie une investigation.
Impact sur le fonctionnement	Statut d'emploi, invalidité, difficultés à accomplir les tâches quotidiennes ou personnelles.	Quelle que soit leur cause, les maux de tête peuvent nuire au fonctionnement quotidien. Cet aspect est souvent négligé.
<u>HISTOIRE MÉDICAMENTEUSE</u>		
Médicaments en cours	Médicaments utilisés pour les maux de tête mais aussi	Toujours apporter une liste à jour complète avec soi.

	pour les autres affections médicales.	Certains médicaments peuvent provoquer des maux de tête.
Essais de traitements dans le passé	Traitements pour les crises, traitements préventifs, contraceptifs.	Il faut éviter de reprendre des médicaments non tolérés ou inefficaces. Les doses sont aussi importantes.
Fréquence de la prise actuelle de médicaments	Utilisation des analgésiques et autres pour les maux de tête ou autres douleurs.	La céphalée médicamenteuse est un problème fréquent qui se traite par le sevrage.
<u>CONCLUSION ET ATTENTE</u>		
Autres choses à dire ?	Il est important de s'assurer que tout ce qui préoccupe le patient quant à ses maux de tête a été discuté.	Certaines observations, inquiétudes ou perceptions du patient peuvent avoir un impact sur la prise en charge.
Attentes du patient	Le médecin a sans doute des solutions à proposer, mais les espoirs du patient sont différents.	Le patient souffrant de céphalée doit être actif dans son traitement et contribuer à la prise de décision selon ses priorités, ses connaissances et ses craintes.

Cependant les 3 questions principales à poser portent:

- sur le caractère habituel ou inhabituel : « *Avez-vous déjà eu ce même type de céphalée ?* » ;
- sur la brutalité ou non : « *En combien de temps la céphalée a-t-elle atteint son maximum d'intensité ?* » ;

- sur le caractère aigu ou non : « *Depuis combien de temps avez-vous cette céphalée ?* ».

La réponse à ces questions permet de distinguer les céphalées aiguës, c'est-à-dire récentes et inhabituelles, des céphalées chroniques, au sens d'anciennes et habituelles. Si le caractère habituel est retrouvé, l'interrogatoire se focalise sur les critères ICHD pour déterminer le type de céphalée primaire. Si un caractère inhabituel est retrouvé (le patient n'a jamais eu ce type de céphalée, il a l'habitude d'avoir des céphalées mais, cette fois, c'est différent, la céphalée s'est installée brutalement), il s'agit par définition d'une céphalée secondaire et des explorations orientées doivent être réalisées. Toute céphalée aiguë progressive ou brutale doit être considérée comme secondaire et explorée en faisant quelques examens complémentaires, y compris chez un migraineux se plaignant d'une céphalée inhabituelle pour lui. Cependant, un diagnostic de céphalée primaire ne doit pas être posé lors d'un premier épisode chez un sujet n'ayant jamais eu mal à la tête auparavant. Le médecin prescrira des examens qui, s'ils s'avèrent normaux, orienteront vers une céphalée primaire. (6, 41)

« Il n'existe qu'une seule règle cardinale : il faut toujours être à l'écoute du patient. »

Olivier Sacks

Au moindre doute lors de l'interrogatoire, à la moindre anomalie de l'examen clinique, des examens complémentaires appropriés peuvent être demandés par le médecin. Ils devront être réalisés par le patient afin de préciser la nature de la lésion en cause et de confirmer ou d'écarter un possible diagnostic différentiel. (25)

3. Examens complémentaires

Les médecins disposent de nos jours d'un impressionnant arsenal de tests diagnostiques : prises de sang, scanners, résonances magnétiques, électroencéphalogrammes etc. Dans le monde de la céphalée, aucun examen n'est systématique, les outils les plus utiles restent le questionnaire et l'examen physique. La description donnée par le patient est primordiale, il est le seul à pouvoir donner au médecin les indices qui le mèneront vers le bon diagnostic, comme vu précédemment. L'examen clinique en cas de céphalées primaires est normal, elles ne sont caractérisées par aucune anomalie en imagerie

cérébrale. Le mal de tête reste un symptôme subjectif impossible à mesurer dans le sang ou avec un test d'électrophysiologie. Les examens complémentaires (scanners, bilans sanguins...) ne sont donc d'aucune aide, sauf lors d'une suspicion de céphalées secondaires. (5, 6, 9)

Cependant, la première chose à vérifier quand on évalue une personne souffrant de maux de tête est la présence de signes d'alarmes. (5)

3.1. Signes d'alarmes

Il est recommandé d'adresser dans une structure d'urgences tout patient migraineux ou non ayant des céphalées brutales ou en coup de tonnerre (*Tab.VI*), c'est-à-dire sévère et maximales en moins d'une minute, afin de pratiquer des examens complémentaires appropriés ainsi que des explorations urgentes. Ces céphalées sont des douleurs très suspectes et le médecin pensera tout de suite à une hémorragie causée par une rupture d'anévrisme ou à plusieurs autres causes incluant une maladie des artères cérébrales. Si le mal de tête est progressif, pire de jour en jour ou encore pire en position couchée et accompagné de nausées, le médecin pensera à un problème d'hypertension intracrânienne, sûrement causée par une masse cérébrale. (5, 6, 27)

La présence d'autres symptômes (*Tab.VI*) comme la fièvre, la perte de poids ou encore une maladie qui diminue l'immunité (cancer ou virus du sida), justifie une investigation plus approfondie. De plus, le risque d'avoir une autre maladie que la migraine augmente avec l'âge. C'est pourquoi le degré de suspicion est élevé chez les personnes âgées de plus de cinquante ans. (5, 6, 27)

Tableau VI : Signes d’alertes associés aux céphalées : SNOOP (d’après (6))

S	Signes ou symptômes SYSTÉMIQUES	Perte de poids, prise d’immunosuppresseurs, histoire de cancer, HIV etc.
N	Signes ou symptômes NEUROLOGIQUES	Œdème papillaire, hémiparésie (faiblesse d’un côté), diplopie (troubles de la vision), dysarthrie (difficulté de langage) etc.
O	ONSET, le mode d’apparition	Céphalée brutale ou en coup de tonnerre ou progressive.
O	OLDER, l’âge du patient	Nouvelle céphalée après 50 ans.
P	PREVIOUS (« précédente »)	Céphalée différente des douleurs habituelles (précédentes).
	PROGRESSIVE (« progressive »)	Progressive (qui empire).
	POSTURAL (« posturale »)	Posturale (qui varie selon la position debout ou couchée).

La présence de ces signes oblige donc la réalisation de certains examens complémentaires. Le recours à l’imagerie par résonance magnétique (IRM) reste souvent le premier examen réalisé. (5)

3.2. Imagerie par Résonance Magnétique

S’il n’y a aucun signal d’alerte, en présence d’une histoire typique de migraine et d’un examen neurologique normal, il n’y a en général pas de raison de faire une imagerie cérébrale. Les phénomènes neurologiques causant la migraine sont invisibles sur les examens d’imagerie disponibles en clinique. En effet la crise de migraine est causée par des mécanismes inflammatoires et électriques qui se produisent à une échelle microscopique et qui ne laissent pas de trace dans le cerveau ou alors des traces très subtiles lorsque la crise est terminée. C’est cette particularité de la migraine qui contribue aux doutes quant à son existence, « si on ne voit pas, on ne croit pas », surtout à notre époque où l’imagerie est facilement accessible. L’IRM est d’une grande aide en cas d’anomalies à l’examen clinique ou en cas de suspicion de céphalées secondaires (*Tab.I*).

Dans certaines situations cet examen reste nécessaire (5, 6, 27, 37) :

- pour éliminer des pathologies sous-jacentes lors du diagnostic de migraine hémiplésique sporadique (MHS) ou familiale (MHF) et de migraine rétinienne ; (27)
- en cas de modification récente des caractéristiques habituelles de la céphalée migraineuse ou d'une anomalie de l'examen clinique (par exemple une douleur d'une intensité inhabituelle) ; (5, 6, 27, 37)
- pour mettre en évidence les complications de la migraine (un état de mal migraineux, une aura ne cédant pas en une heure, une crise d'épilepsie déclenchée par l'aura, un infarctus migraineux compliquant une migraine avec aura). (27, 37)

Après avoir interrogé le patient sur son histoire, après avoir eu la confirmation d'une céphalée primaire et en éloignant certains doutes grâce aux examens complémentaires, le médecin peut ensuite s'appuyer sur différents critères spécifiques. Ces critères lui permettront d'établir un diagnostic parmi les différentes formes de migraines existantes.

4. Différentes formes de migraines

La migraine n'est pas un mal de tête comme les autres, elle peut revêtir différentes formes d'ailleurs il existerait autant de migraines que de migraineux. En effet chaque cerveau est différent ce qui rend compliqué l'établissement d'un bon diagnostic.

Toutefois une classification de la migraine, l'ICHD-3 (*Tab.VII*), distingue différents types de migraine. Chaque type est défini par des critères diagnostics très précis permettant de poser un diagnostic spécifique et fiable de la migraine (*Tab.VIII et IX*). Ces critères sont restés flous jusqu'en 1988, année où l'International headache society (IHS) a publié une première classification cohérente de l'ensemble des céphalées (*Tab.I*). L'IHS constitue aujourd'hui la référence mondiale dans ce domaine. Elle a permis, dans plusieurs études épidémiologiques, de constater que plus de 90% des formes cliniques concernent la migraine sans aura et la migraine avec aura typique. Les autres formes sont rarement rencontrées et nécessitent les compétences de spécialistes (2,4, 25), c'est pour cela que seule la migraine sans aura et la migraine avec aura seront détaillées dans cette thèse.

Tableau VII : Les différents types de migraines principales selon la classification de l'ICHD-3 (d'après 20)

Code 1.1	Migraine sans aura
Code 1.2	Migraine avec aura
Code 1.2.1	Migraine avec aura typique
Code 1.2.1.1.	Aura typique avec mal de tête
Code 1.2.1.2.	Aura typique sans mal de tête
Code 1.2.2	Migraine avec aura du tronc cérébral
Code 1.2.3	Migraine hémiplégique
Code 1.2.3.1	Migraine hémiplégique familiale
Code 1.2.3.1.1	Migraine hémiplégique familiale de type 1 (MHF1)
Code 1.2.3.1.2	Migraine hémiplégique familiale de type 2 (MHF2)
Code 1.2.3.1.3	Migraine hémiplégique familiale de type 3 (MHF3)
Code 1.2.3.1.4	Migraine hémiplégique familiale, autres loci
Code 1.2.3.2	Migraine hémiplégique sporadique (SHM)
Code 1.2.4	Migraine rétinienne
Code 1.3	Migraine Chronique

4.1. Migraine sans aura

La migraine sans aura est la plus commune des présentations de la migraine, elle est observée dans 80 à 90% des cas. À l'inverse de la migraine avec aura, il n'y a aucun signe annonciateur de la crise. Le diagnostic reste clinique et est basé sur un ensemble de critères officiels pour être considéré comme une « migraine vraie » (*Tab.VIII*). (2, 29)

Nous pouvons considérer comme migraineux, un patient ayant fait moins de cinq crises dans sa vie et si ces crises sont typiques, s'il existe des antécédents familiaux et si les céphalées sont influencées par le cycle hormonal chez la femme. La première crise survient en général avant l'âge de 50 ans. Il ne faut pas porter de diagnostic de première crise de migraine chez un sujet de plus de 50 ans n'ayant pas d'antécédents familiaux ou

personnels. (2)

La céphalée s'installe progressivement et atteint un paroxysme en 2 à 4 heures pour se résoudre spontanément, en l'absence de traitement, en 4 à 72 heures. La douleur est unilatérale, mais peut irradier et être diffuse. L'hémisphère concerné peut changer entre les crises et le siège de la douleur peut être fronto-temporal ou rétro-orbitaire. La douleur, exacerbée par les mouvements et notamment par la toux, est pulsatile. (2, 25)

Les signes d'accompagnement digestifs (nausées, vomissements, etc.) et sensoriels (photophobie, phonophobie, etc.) observés lors de l'accès migraineux font partie des critères de l'IHS (*Tab.VIII*), ils ne sont pas constants et sont moins fréquents après quelques années d'évolution de la maladie migraineuse. D'autres signes peuvent accompagner la céphalée : une pâleur du visage, des difficultés de concentration, une irritabilité, des troubles de l'humeur, une osmophobie, une instabilité, une hypotension, une diarrhée ou un accès de polyurie (sécrétion excessive d'urine) en fin de crise. (2, 25)

Tableau VIII : Critères officiels de diagnostic de la migraine sans aura selon la classification de l'*International Headache Society* (d'après (2, 4, 6, 25))

CRITÈRE	DESCRIPTION
A	Au moins cinq crises par an (celles-ci répondant aux critères B et D)
B	Des crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (cela sans traitement)
C	des céphalées présentant au moins deux des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none">– douleurs et battements unilatéraux (ne touche qu'un seul côté du crâne),– douleurs pulsatiles (mais qui vrille, broie et/ou serre en étau, impression d'élancements douloureux),– douleurs d'intensité modérées ou sévères (<i>Annexe 1</i>),– douleurs aggravées par les activités physiques ; (même sans effort, ou lors d'un effort banal comme monter les escaliers)
D	durant ces céphalées, nous retrouvons au moins un des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none">– nausée et/ou vomissement,

	– photophobie (sensibilité extrême à la lumière) et/ou phonophobie (sensibilité extrême au bruit).
E	L'examen clinique doit être normal entre les crises. En cas de doute, un désordre organique doit être éliminé par les investigations complémentaires appropriées. Pas d'autres étiologies possibles.

La fréquence des crises, la sévérité des symptômes et la réponse au traitement conditionnent le handicap. Dans certaines situations, la migraine est précédée par une série de signes appelés « aura » dans ce cas elle est appelée migraine avec aura.

4.2. Migraine avec aura et les différentes phases de la crise

La migraine avec aura est beaucoup plus rare que la migraine sans aura, elle est retrouvée dans 10 à 15% des cas diagnostiqués. Certains patients ne font que des migraines avec aura. Un plus grand nombre alterne, à des degrés variables, des crises avec aura et des crises sans aura. Chez 15 à 20% des migraineux, une aura précède systématiquement la céphalée, mais dans la majorité des cas les deux phénomènes ne sont pas couplés : la céphalée migraineuse peut survenir sans aura, l'aura migraineuse peut survenir sans céphalée ou l'aura peut apparaître au cours de céphalées non migraineuses. (5, 6, 17,25)

Pour bien comprendre où se situe l'aura au cours de la crise de migraine, il me paraît indispensable de décrire les différentes phases de cette crise. La migraine évolue généralement en quatre phases distinctes (*Fig.VI*) : le prodrome, l'aura, la crise de céphalée et la phase de récupération ou postdrome. Toutefois, chez un même sujet et pour une crise individuelle, certaines phases peuvent être absentes, elles varient d'un individu à un autre. (12)

LES ÉTAPES DE LA CRISE MIGRAINEUSE

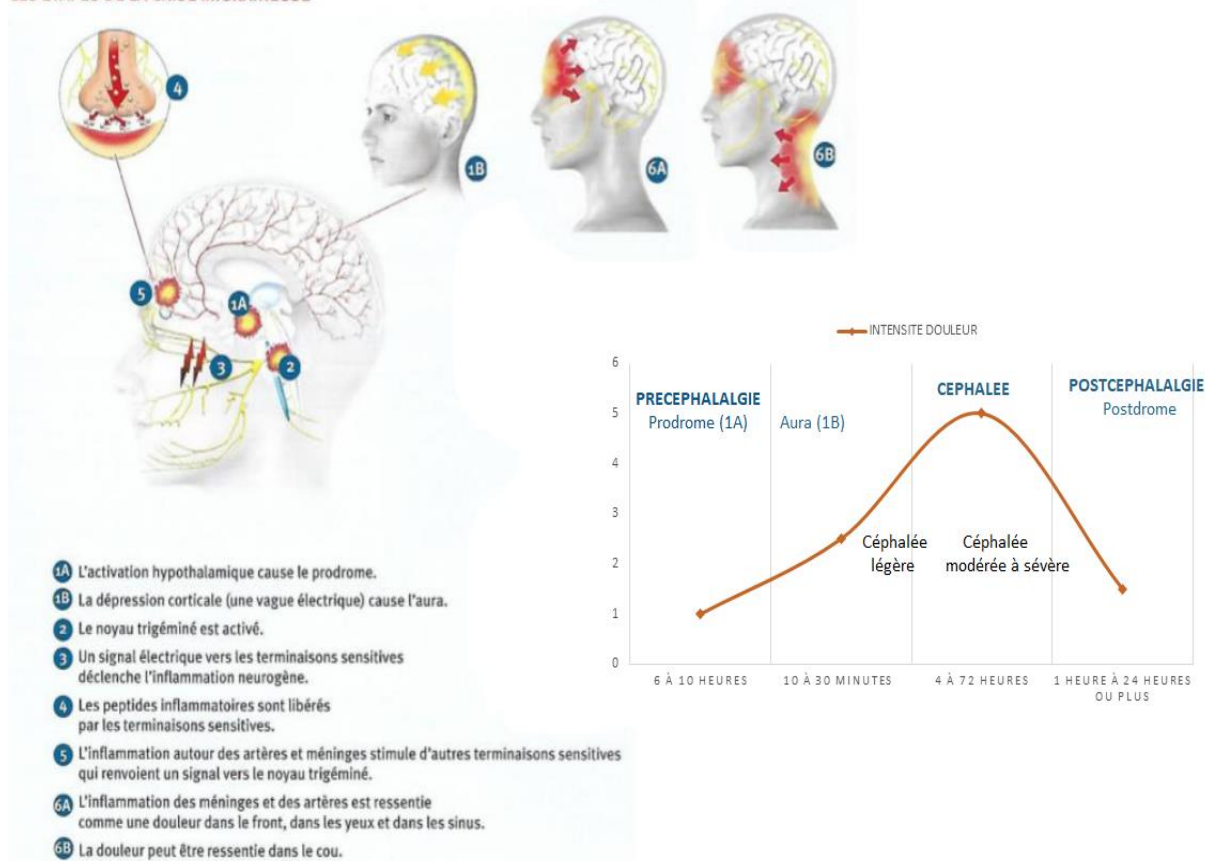


Figure VI : Les différentes phases de la crise migraineuse (d'après (6))

4.2.1. Prodrome

La phase de prodrome ou précéphalgie n'est pas toujours retrouvée et peut s'avérer difficile à identifier. Dans les 12 à 24 heures qui précèdent une crise, 30% des migraineux rapportent des symptômes annonciateurs ou prodromes. Cette phase dure généralement de 6 à 10 heures (*Fig. VI*). Le signe avant-coureur est toujours le même pour le même migraineux mais varie d'un sujet à l'autre. Les signes annonciateurs les plus fréquents sont : une fatigue, des changements d'humeur accompagnés d'une irritabilité, une excitabilité, une hyperactivité et une humeur dépressive. Mais il peut y avoir aussi des douleurs cervicales, des perturbations gastro-intestinales et pour certains une faim intense ou une boulimie voire le besoin de certains aliments bien précis. Certains migraineux parlent de bâillements, de fréquences urinaires augmentées, de nausées légères et de photophobie. Tous ces symptômes pourraient être causés par une activation anormale de l'hypothalamus. (4, 6, 12)

Avant la crise, qui survient le plus souvent au petit matin voire même dans la nuit, la douleur commence souvent à la tempe et diffuse à partir de cet endroit. Cette douleur augmente au cours de la journée pour devenir très vite insupportable et parvenir à son paroxysme entre la 2^{ème} et la 4^{ème} heure. Cette douleur n'est pas toujours prononcée du même côté, cette variabilité est la preuve qu'il s'agit bien d'une migraine et non d'une tumeur. (4, 6, 12)

Après la phase de prodrome suit la phase de l'aura.

4.2.2. Aura

4.2.2.1. Définition et critères diagnostics selon la classification de l'IHS

L'aura est caractérisée par une manifestation neurologique précédant ou accompagnant la phase algique migraineuse (*Fig.VI*). Plusieurs auras peuvent se succéder avant la crise migraineuse et seraient probablement liés à une vasoconstriction temporaire annonciatrice de la crise elle-même. Lors de la disparition des troubles neurologiques l'installation de la crise ne doit pas excéder 60 minutes (*Tab.IX*). En effet, cette crise suit généralement une ou plusieurs auras, mais plus rarement elle peut en être contemporaine voire même la précéder. Ces auras se développent en 10 à 30 minutes, pas plus de 60 minutes selon les critères de l'IHS (*Tab. IX*) et sont réversibles. (2, 25)

Il existe plusieurs types d'auras dont la plus fréquente est l'aura visuelle. Les patients rapportent de nombreuses visions. Le symptôme visuel le plus caractéristique est le scotome⁶ scintillant. Il se caractérise par une zone aveugle bordée d'un arc scintillant formé de lignes brisées dessinant des fortifications « à la Vauban » (*Fig.VII*). D'autres descriptions comme des phosphènes⁷, une vision floue et grisâtre ressemblant à une vague de chaleur sont évoquées. La variété des auras visuels est rendue possible par la grande complexité du cortex visuel. D'ailleurs, ce phénomène peut parfois s'accompagner d'une hémianopsie latérale⁸.

⁶ Un scotome est une tâche dans le champ visuel.

⁷ Un phosphène est une sensation lumineuse due à un facteur autre que la lumière (migraine, traumatisme...).

⁸ Une hémianopsie latérale est une impossibilité de voir à droite et/ou à gauche.



Figure VII : Aura visuelle : scotome scintillant (d'après (25))

Les auras peuvent être également sensibles, aphasiques⁹ et/ou motrices :

- les auras sensibles sont des paresthésies à type de fourmillement ou d'engourdissement qui débutent à la main, s'étendent à l'avant-bras, puis gagnent le contour des lèvres, la joue et la langue ;
- les auras aphasiques se caractérisent par des troubles du langage : un manque de mots, une paraphrasie isolée, des troubles de la lecture et de la compréhension ;
- les auras motrices sont extrêmement rares et se manifestent par un déficit moteur, parfois hémiplégique.

Souvent, l'aura est une combinaison variable plus ou moins intense de ces divers signes.

Dans des cas plus sévères et dans des formes génétiques de migraine, l'aura peut même entraîner une paralysie d'un côté du corps, un coma et de la fièvre. Ces formes restent rares et les médecins doivent faire un bilan extensif pour exclure tout autre état pathologique qui pourrait causer ces symptômes. (2, 6, 12, 25)

⁹ L'aphasie est une perte totale ou partielle de la capacité de parler ou de comprendre le langage parlé ou écrit, due à une lésion cérébrale.

Tableau IX : Critères officiels de diagnostic de la migraine avec aura selon la classification de l'*International Headache Society* (d'après (2, 5, 6))

CRITÈRE	DESCRIPTION
A	Au moins deux crises répondant aux critères B.
B	Aura ayant au moins une des caractéristiques suivantes, mais sans signe moteur : <ul style="list-style-type: none"> - <u>symptômes visuels</u> totalement réversibles comportant des caractéristiques positives (scotomes lumineux, scintillements, taches ou rayures lumineuses dans le champ de vision) ou négatives (amaurose transitoire partielle ou totale) ; - <u>symptômes sensoriels</u> totalement réversibles comportant des caractéristiques positives (fourmillements, douleurs neuropathiques à type de brûlure) ou négatives (paresthésies, engourdissement) ; - <u>trouble de la parole dysphasique ou aphasique</u> complètement réversible.
C	Au moins deux des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - signes visuels homonymes et/ou symptômes sensitifs unilatéraux ; - au moins un des symptômes de l'aura se développe en cinq minutes ou plus ; les différents symptômes de l'aura se développent successivement ; - chaque symptôme n'excède pas soixante minutes ; s'il y a plusieurs symptômes, la durée acceptée est augmentée en conséquence.
D	La céphalée, remplissant les critères B et C de la migraine sans aura, fait suite à l'aura après un intervalle libre de moins de 60 minutes, mais peut parfois commencer avant l'aura ou lui être contemporaine.
E	Pas d'autres étiologies possibles.

La migraine avec aura correspond à certains critères diagnostics bien précis, mais cette aura semble être déclenchée selon un phénomène particulier : la dépression corticale envahissante (DCE).

4.2.2.2. Dépression corticale envahissante

Les symptômes de l'aura sont expliqués par la DCE. Elle constitue le mécanisme le plus probable de l'aura migraineuse visuelle. Dans la migraine elle intervient sur un tissu cérébral sain et les désordres qu'elle entraîne sont réversibles. La DCE est une vague de dépolarisation neuronale et gliale qui peut être déclenchée sur le cortex cérébral, le cervelet, les noyaux gris de la base, le thalamus et l'hippocampe. Cette vague électrique se déplace de neurones en neurones, sur le cortex et peut être comparée à un orage électrique ou chimique perturbant leur fonctionnement. Son passage provoque l'aura et pourrait donc déclencher une crise migraineuse par une action à distance sur le noyau trigéminal. C'est pourquoi la plupart des patients rapportent que leurs symptômes arrivent avant leur mal de tête. Mais l'aura ne semble pas être la cause de la migraine puisque la majorité des patients n'en ont pas. Par ailleurs, de nombreux patients disent que quand l'aura débute, le mal de tête a déjà commencé même s'il est léger. Il est donc possible qu'une activation dans le noyau trigéminal puisse aussi déclencher une aura. (6, 17)

Après la phase de l'aura suit la crise migraineuse.

4.2.3. Phase douloureuse : crise migraineuse

La douleur migraineuse peut se comparer à une brûlure qui se déclenche dans le cerveau et se ressent dans le visage et le cou. Elle est produite dans le cerveau suite à une inflammation neurogène, comme décrit précédemment dans la physiopathologie et cette douleur se réfère à distance. Elle peut se terminer avec le sommeil ou, au contraire, traverser la nuit et reprendre le lendemain au réveil. (6,12)

L'inflammation neurogène se produit dans le cerveau, pourtant la plupart des migraineux ressentent la douleur dans le front, les yeux, les tempes et les sinus. Ce phénomène s'explique par le principe de douleur référée due à une innervation minutieuse du visage. La crise migraineuse s'accompagne de douleurs cervicales pour près de 70% des patients. En effet, le cou est innervé par les racines cervicales C2 et C3 qui sont reliées au noyau trigéminal central, celui qui reçoit les informations en provenance de la tête et du cou. C'est cette convergence anatomique qui permet un phénomène de douleur référée tête et cou. (6)

La crise migraineuse se termine par une phase de récupération : le postdrome.

4.2.4. Postdrome

Le postdrome est la phase qui suit la crise de migraine. Même en l'absence de tout traitement, la crise migraineuse prend fin naturellement chez la majorité des patients. Les mécanismes interrompant la crise de migraine restent encore inconnus. Durant les heures et parfois les jours qui suivent une crise, il n'est pas rare de ressentir une grande fatigue ou encore un très léger mal de tête. Chez d'autres personnes, lorsque la crise est traitée, la douleur disparaît complètement et fait place à un sentiment d'euphorie. (6)

Comme nous venons de le voir, il existe plusieurs diagnostics de migraine possible dont deux principaux. Les problèmes diagnostiques que la céphalée peut poser sont très différents selon les circonstances dans lesquelles elle évolue. Cependant, pour confirmer le diagnostic de migraine, il est important de connaître les différents diagnostics différentiels.

5. Diagnostics différentiels

La majorité des personnes qui consultent pour un problème de mal de tête souffre de céphalée primaire et en particulier de migraine (*Fig. VIII*). Même si la migraine reste le diagnostic le plus fréquent, il faut tout de même, en premier lieu, exclure toute autre cause. (6)

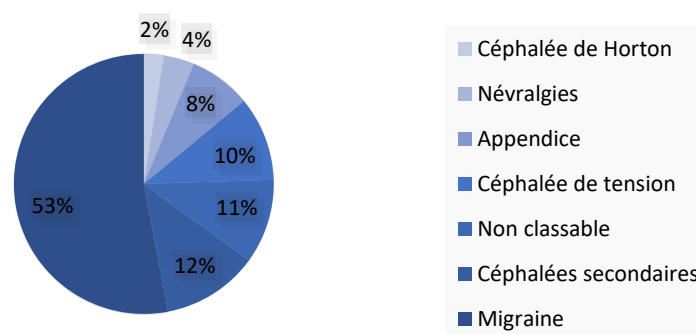


Figure VIII : Pourcentage des diagnostics posés lors d'une consultation pour des céphalées (d'après (6)).

Les termes de migraine et de mal de tête sont fréquemment confondus. Cette situation pose certains problèmes. En effet, des patients souffrant de céphalalgies non migraineuses

risquent d'être traités par des médicaments antimigraineux, parfois mal tolérés et souvent inefficaces sur leurs céphalées, alors que de véritables patients migraineux peuvent ne pas bénéficier de traitements adéquats (2).

Il n'est pas toujours évident d'établir un diagnostic pour les céphalées. Les patients peuvent rapporter des histoires imprécises ou variables. De plus, différents types de céphalées ont des points communs, il devient alors important de recueillir les détails permettant de les différencier. Certains signes sont importants à repérer pour distinguer certaines céphalées notamment en ce qui concerne la localisation de la douleur (Fig.IX). (6,9)




Douleur d'un SEUL CÔTE	Douleur dans TOUTE LA TÊTE	Douleur AUTOUR DE L'ŒIL
		
<p>Une migraine le plus souvent : La douleur est aggravée par l'effort, avec l'impression de sentir son cœur battre dans sa tête, vomissements ou nausées et/ou gêne à la lumière et au bruit.</p>	<p>Un mal de tête : La douleur est légère à modérée en étau, des deux côtés de la tête, sans nausées. Il s'agit le plus souvent d'une céphalée de tension, provoquée par le stress et/ou la fatigue.</p>	<p>Une migraine avec aura : La douleur concentrée sur un seul côté, est précédée de troubles visuels (points lumineux, perte de vision...), de fourmillements ou de difficultés à s'exprimer. Cette forme de migraine représente 20% des cas.</p>
<p>Une sinusite : La douleur est localisée au niveau du front ou à l'arrière des fosses nasales, avec une congestion (peau chaude et rouge) due à l'infection. Signes associés : écoulement nasal, fièvre...</p>	<p>Une rupture d'anévrisme : La douleur, de survenue brutale, est d'emblée très intense. C'est extrêmement rare, mais si on n'a jamais, ou quasiment jamais, ressenti un mal de tête, c'est une urgence absolue.</p>	<p>Une algie vasculaire de la face : La douleur, intense, est centrée sur un œil ou une tempe, les yeux larmoient, le nez coule. Cela fait très mal et peut survenir par crises.</p>

Figure IX : Diagnostics différentiels en fonction de la localisation de la douleur (d'après (9))

Cependant, il n'y a pas que la localisation de la douleur qui est importante pour établir un bon diagnostic. La description des différents types de céphalée en comparaison à la migraine, permettra un meilleur comparatif pour s'orienter vers la bonne pathologie. Seulement deux diagnostics différentiels seront décrits dans ce document (Annexe 2).

5.1. Céphalées de tension

La céphalée de tension (CT), plus connue sous le nom de « mal de tête ordinaire » est la deuxième maladie au monde, en termes de fréquence. Trente à soixante-dix pourcents des gens auront une CT un jour ou l'autre. Si cette céphalée est très fréquente et la plus répandue dans la population, elle entraîne beaucoup moins de consultations que la migraine, dont l'impact sur le quotidien est beaucoup plus marqué.

Elle se définit par au moins 10 épisodes de céphalées répondant à certains critères avec une fréquence de 15 jours par mois. Le terme de CT chronique est mentionné quand la fréquence des céphalées est supérieure à 15 jours par mois pendant plus de 6 mois mais ces cas restent très rares. Ces céphalées durent en général de 30 minutes à 7 jours. La douleur est souvent diffuse, non pulsatile, localisée de façon bilatérale (*Fig.IX*) et d'intensité légère à modérée. Le patient décrit une douleur bi-occipitale, en casque ou de la racine du nez. Ces céphalées ne s'accompagnent pas de nausées ou de vomissements et les difficultés à tolérer le bruit ou la lumière (*Tab.X*) sont très rares voire inexistante. Cette douleur ne s'aggrave pas par la pratique d'une activité physique. Au contraire, la céphalée peut être améliorée par cette activité. En effet quand le patient est occupé il « oublie » sa douleur. La CT disparaît dans les moments de détente (week-ends, vacances, etc.) et survient généralement chez un sujet tendu, anxieux, dépressif ou alors présentant un état névrotique structuré (hypocondrie¹⁰, hystérie). (6, 9, 20, 30, 39, 41).

Le terme de « tension » ne fait pas référence ici à la tension artérielle mais bien à la tension musculaire ou mentale qui est associée à un épisode particulier. Il est souhaitable d'expliquer au malade qu'un état de tension psychique peut déclencher une céphalée par le biais d'une tension musculaire excessive. À l'examen clinique il y a donc une recherche des contractures musculaires faciales et/ou cervicales. (6, 9, 39, 41)

Un migraineux peut avoir des CT en plus de ses « vraies migraines », mais il s'avère que souvent les migraineux désignent eux-mêmes, à tort, leurs migraines plus modérées comme des CT.

¹⁰ Hypocondrie = anxiété obsessionnelle à propos de sa santé.

Tableau X : Différence entre migraine et céphalées de tension (d'après (6, 30))

SYMPTÔMES	MIGRAINE	CÉPHALÉES DE TENSION
DOULEUR UNILATÉRALE	Oui	Non
DOULEUR PULSATILE	Oui	Non
INTENSITÉ DE LA DOULEUR	Modérée à sévère	Légère à modérée
DOULEUR AUGMENTÉE PAR L'EFFORT ?	Oui	Non
PRÉSENCE DE NAUSÉES/ VOMISSEMENTS ?	Oui	Non
PHOTO- OU PHONOPHOBIE ?	Fréquente	Parfois
DURÉE	De 4 à 72 heures	De 30 minutes à 7 jours

5.2. Algies vasculaire de la face

L'algie vasculaire de la face (AVF) aussi appelée la céphalée de Horton est la plus fréquente des céphalées trigémino-autonomiques. En effet, 1 sujet sur 1 000 dans la population générale présente une AVF. Cependant, elle reste 25 fois moins fréquente que la migraine et touche majoritairement les hommes jeunes de 20 à 40 ans. (39)

En général elle est facile à reconnaître car c'est la douleur la plus intense connue par l'être humain, pire encore que l'accouchement, la lithiase rénale ou l'amputation sans anesthésie. Lors de ces crises, beaucoup de patients pensent au suicide pour en finir avec la douleur atroce et intolérable qu'ils ressentent, d'où le terme de « céphalée de suicide ». Un tabagisme sévère est présent chez 85% des patients, mais le fait d'arrêter de fumer ne modifie pas l'évolution des crises. Cependant, en période douloureuse les crises peuvent être déclenchées par l'ingestion d'alcool. (6, 38, 41)

Les crises de céphalées de Horton sont souvent unilatérales et fixes. La douleur prédomine dans la région orbitaire et temporale (*Fig.IX*), mais cette dernière peut irradier dans tout l'hémicrâne et parfois le cou, l'épaule ou les dents. Elle apparaît rapidement et est accompagnée de symptômes visibles : un œil rouge, des larmoiements, des œdèmes de la paupière, une congestion nasale et une rhinorrhée. Ces symptômes sont unilatéraux du côté douloureux. Un syndrome de Claude Bernard Horner (une chute de la paupière supérieure et un myosis) est souvent présent et peut persister entre les crises dans 10% des cas. À la différence du migraineux qui recherche le calme et le repos, chez les patients atteints d'une AVF il y a souvent une agitation pendant la crise. En effet, ils ont tendance à bouger, à trépigner voire à frapper le mur pour se soulager. Il peut y avoir des nausées, des vomissements, une photophobie ou une phonophobie unilatérale mais moins souvent que lors d'une crise de migraine. (6, 38, 39)

Quand un doute existe, l'agitation et la durée de la crise sont des éléments d'orientation importants, permettant d'opposer le patient souffrant d'algie vasculaire de la face au migraineux qui s'isole au repos. Cependant, d'autres critères existent pour les différencier (*Tab.XI*). (41)

Tableau XI : Différence entre migraine et algie vasculaire de la face (d'après (30))

	MIGRAINE	ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE
PRÉDOMINANCE SEXE	Femmes	Hommes
DURÉE DES CRISES	De 4 à 72 heures	De 15 minutes à 3 heures
SIÈGE DE LA DOULEUR	Hémicranie à bascule	Périorbitaire fixe
FRÉQUENCE DES CRISES	Inférieur à 1 ou supérieur à 6 par mois	1 à 8 par jour
ÉVOLUTION TEMPORELLE	Aléatoire	Période de 15 jours à 3 mois Rémission supérieure ou égale à 14 jours
SIGNES VASOSÉCRÉTOIRES	Absents	Fréquents

**(RHINORRHÉE,
LARMOIEMENTS.....)
SYNDROME DE CLAUDE
BERNARD HORNER
(PTOSIS¹¹, MYOSIS¹²,
DIMINUTION DE LA
TRANSPIRATION)**

Absent

Présent

Le mal de tête est l'un des symptômes les plus complexes à étudier. Le diagnostic correct de migraine face à une symptomatologie céphalalgique dépend d'une démarche diagnostique structurée. S'il est difficile à établir ou s'il est délicat de déterminer des traitements efficaces, il vaut mieux consulter un neurologue. Il existe aussi des consultations hospitalières spécialisées dans certains hôpitaux en France (9). Cependant, la migraine reste le diagnostic le plus fréquemment posé en cas de céphalées.

Après avoir étudié le diagnostic de la migraine, vient le moment de parler des impacts engendrés par cette pathologie.

II. IMPACTS

Souvent banalisée, la migraine a longtemps été considérée comme « mineure » car elle ne provoque pas de conséquences vitales. Cependant elle entraîne des répercussions sociales et économiques importantes. (6,9)

1. Impacts économiques

Les céphalées entraînent un coût social plus important que la plupart des autres maladies neurologiques. En France, le coût estimé annuel de dépense en santé associé à la migraine est de 1600 euros par personne souffrant de migraine chronique et 485 euros par personne souffrant de migraine épisodique. (6) Dans la Communauté européenne (étude de 2008, évaluant 25 pays), le coût total de la migraine a été estimé à 27 milliards d'euros par an.

¹¹ Un ptosis est une chute de la paupière supérieure.

¹² Un myosis est une contraction de la pupille.

Plus coûteux que d'autres troubles neurologiques, tels que les accidents vasculaires cérébraux, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson et la démence. (3)

Une nouvelle évaluation pharmacoéconomique de l'impact de la migraine et des céphalées chroniques quotidiennes (CCQ) a été réalisée dans le cadre de l'étude GRIM II (44). Cette étude a permis l'analyse des coûts directs des céphalées avec évaluation des recours au système de soins (consultations, examens complémentaires, hospitalisations, traitements) et des coûts indirects (absentéisme). Dans cette étude il en ressort que le coût global moyen par sujet migraineux lors d'une hospitalisation est estimé à 127 euros. Ce coût unitaire est environ cinq fois plus élevé que celui des céphalalgies épisodiques non migraineuses, mais dix fois inférieures à celui des patients souffrant de CCQ. (1, 44)

Cet impact économique reste en partie lié à l'impact sur la qualité de vie de ces patients migraineux.

2. Impacts sur la qualité de vie

La migraine est la septième cause d'invalidité au monde selon l'OMS. Elle empêche de fonctionner et cause beaucoup de souffrance. (6)

Comme toute maladie chronique et parce qu'elle touche les adultes durant les périodes les plus productives de leur vie, la migraine entraîne un retentissement sur les activités quotidiennes, professionnelles, sociales et familiales du patient (*Tab.XII*). D'ailleurs, elle laisse plus de 20% de la population mondiale alités plusieurs jours par mois. Ces répercussions sont liées, d'une part, aux caractéristiques cliniques de la crise migraineuse associant principalement des céphalées et des signes digestifs et d'autre part, à la fréquence des crises. Les migraineux rapportent souvent à quel point ils se sentent seuls et incompris par leur entourage. En effet, seuls les migraineux entre eux peuvent comprendre ce qu'ils ressentent, une personne non migraineuse ne peut pas ressentir ce qu'est la migraine (*Annexe 3*). Le fait que la migraine évolue par crise contribue aux préjugés. Les proches, les employeurs et même certains médecins ont beaucoup de difficultés à accepter qu'une personne soit incapable de fonctionner pendant un jour puis revienne à la normale. (6, 9)

Tableau XII : Les différents retentissements de la migraine pouvant compliquer la vie d'un migraineux (d'après (6, 9))

Retentissements de la migraine	Conséquences chez le patient
Douleurs crâniennes intolérables	Surconsommation de médicaments et prise de poids, consultations nombreuses qui n'aboutissent à aucun diagnostic.
Incapacité à fonctionner durant une crise	Difficultés à réaliser toutes activités : - absentéisme professionnel* et regard accusateur de l'employeur après une autre journée de congés maladie ; - voyages gâchés, anniversaires ratés etc.
*Selon une étude (6), la perte de productivité a été estimée à 13 jours par an pour la migraine épisodique et 67 jours pour la migraine chronique. La sévérité et la fréquence de ces crises rendant la difficulté à fonctionner plus significative. Certaines personnes seront donc complètement invalides au travail alors que d'autres manqueront un ou deux jours par année.	
Lumières insupportable, sons irritants	Nécessité de s'allonger au calme.

Lors de ces crises, au-delà des jours d'absence au travail et passés au lit, il est aussi important de tenir compte des jours passés avec une fonction réduite. Le « présentéisme » (par opposition à l'absentéisme) est un phénomène courant chez le migraineux, ce dernier est capable de se présenter au travail mais ne peut pas fonctionner normalement. Il peut passer la journée entière à fixer son ordinateur, à essayer de se concentrer sur une réunion ou une tâche, mais malgré tous ses efforts sa capacité de travail est restreinte. (6) La migraine est une maladie souvent mal perçue dans le milieu professionnel, le migraineux se sent incompris et l'absentéisme ou la perte de rendement lui sont fréquemment reprochés.

Plusieurs échelles peuvent aider à l'appréciation du handicap chez le migraineux :

- la plus connue est le *Headache Impact Test* ou score HIT (*Annexe 4*). Cette échelle permet d'évaluer pendant un mois le retentissement de la migraine dans la vie quotidienne du patient au cours des accès migraineux et aussi en dehors des accès ;
- l'échelle Midas (*Annexe 5*), quant à elle permet d'évaluer la sévérité de la maladie migraineuse au cours d'une période de trois mois. Elle prend en compte le retentissement sur les activités professionnelles ou scolaires, familiales, sociales ou de loisir et en les reconnaissant apporte une aide au patient. (27, 44)

Malgré ces échelles, la migraine demeure un problème de santé sociale majeur ses récurrences entravent souvent l'activité du sujet et perturbent ses relations sociales et familiales.

Comme nous venons de le voir, cette pathologie nuit à la qualité de vie de certains migraineux. Mais dans certains cas il peut y avoir, en plus de ces impacts, la survenue d'une ou de plusieurs complications.

III. COMPLICATIONS

La complication la plus connue est l'évolution de la migraine épisodique en migraine chronique voire réfractaire. Cependant, d'autres complications, sans rapport avec l'évolution de l'intensité de la migraine, peuvent survenir.

1. État de mal migraineux

L'état de mal migraineux est défini comme une crise de migraine invalidante, composée de céphalées continues sans aura, qui dure plus de 72 heures ou des crises qui se suivent de façon subintrante (intervalle de moins de quatre heures). Hormis la durée qui peut être d'une semaine ou plus, tous les caractères de la crise habituelle de migraine sans aura sont présents. La durée ne tient compte ni des interruptions pendant le sommeil ni de la disparition de courte durée de la douleur due à l'effet des médicaments. Un état de mal migraineux peut survenir de manière imprévisible ou bien dans un contexte d'abus d'antalgiques ou d'antimigraineux de crise et peut être alors considéré comme une

céphalée de rebond prolongée. Une migraine symptomatique doit être éliminée grâce à la surveillance clinique étroite et l'amélioration après un traitement adapté. Cette affection résulte, généralement, d'une maladie migraineuse qui s'aggrave de façon transitoire. L'état de mal migraineux reste cependant rare et doit inviter à rechercher une autre maladie. (2, 38, 41)

2. Aura persistante sans infarctus

L'aura persistante sans infarctus (APSI) est une complication rare pouvant survenir chez des patients avec des antécédents de migraine avec aura typique. L'APSI est une aura persistante dans laquelle les signes de l'aura persistent plus de 7 jours, en l'absence de signe d'infarctus sur l'imagerie cérébrale. Les symptômes peuvent durer dans certains cas des mois sans traduction neuroradiologique. Il est important de différencier l'aura persistante de la survenue d'auras parfois pluriquotidiennes, plusieurs jours d'affilée faisant redouter l'installation d'un infarctus cérébral. Les auras persistantes posent de difficiles problèmes diagnostiques et nécessitent un bilan exhaustif pour éliminer toute autre affection. La nature migraineuse est retenue quand les symptômes sont ceux de l'aura habituelle typique mais dont seule la durée est plus longue. De nombreux traitements ont été essayés dans l'aura persistante sans infarctus. La lamotrigine semblerait être le traitement le plus efficace. (28, 29, 38)

3. Infarctus migraineux

La migraine augmente le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémique, jusqu'à deux fois si les crises sont précédées d'une aura annonciatrice (28). Le risque est majoré pour les femmes, surtout si elles prennent un contraceptif oral, si elles ont moins de 45 ans et si elles fument. (2) L'infarctus migraineux est une complication spécifique et exceptionnelle de la migraine et représente moins de 1% des causes d'AVC ischémique. (28) L'infarctus migraineux est défini selon l'ICHD-3 comme un infarctus cérébral directement imputable à la migraine, c'est-à-dire :

- survenant chez un patient ayant une migraine avec aura typique avec des antécédents connus de migraine avec aura ;

- au cours d'une crise ressemblant aux crises habituelles ;
- se manifestant par des symptômes qui sont ceux de l'aura et qui persistent plus de 60 minutes ;
- siégeant dans une zone correspondant aux symptômes de l'aura avec une mise en évidence d'un AVC ischémique dans le territoire correspondant aux symptômes neurologiques sur l'imagerie cérébrale, en l'absence d'autres causes identifiables. Ce territoire correspond le plus souvent celui de l'artère cérébrale postérieure. (2, 28, 29, 37, 38)

La migraine doit être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière (46). Il paraît donc essentiel de ne pas perdre de vue que, chez les patients migraineux avec aura, l'objectif de réduction du risque cardiovasculaire passe d'abord par la maîtrise des facteurs de risque conventionnels que sont l'hypertension, le tabagisme et l'équilibre glucido-lipidique.(2)

4. Troubles psychiques

La prévalence des maladies mentales est plus importante chez le sujet migraineux. Cela est sûrement dû aux efforts incessants auxquels sont contraintes ces personnes lors de leurs crises ce qui les prédispose à ces troubles psychiques. Parmi ces maladies, il est fréquemment retrouvé les troubles de l'humeur tels que les épisodes dépressifs majeurs. En effet, la dépression est trois fois plus courante chez les personnes qui souffrent de migraine ou de céphalées graves que chez les personnes en bonne santé. Cependant, il peut aussi y avoir des troubles anxieux et des phobies qui peuvent apparaître. (1, 2)

5. Épilepsie

Des crises d'épilepsie peuvent être déclenchées par une crise de migraine avec aura. Ce phénomène souvent appelé « migralepsie » est rare. Il s'agit de patients présentant une migraine avec aura chez lesquels survient une crise d'épilepsie typique durant l'aura ou dans un intervalle de temps d'une heure après l'aura migraineuse. Le bilan doit être celui d'une épilepsie avec la recherche d'une cause lésionnelle. La prévalence de l'épilepsie est de près de 6% chez les patients migraineux contre 0,8% en population générale.

L'association entre migraine et épilepsie est complexe et bidirectionnelle, pouvant être liée à des facteurs génétiques et/ou environnementaux qui augmentent l'excitabilité neuronale et diminuent le seuil de déclenchement pour les deux types de crises. En effet :

- la migraine peut être une comorbidité dans certaines formes d'épilepsie telles que l'épilepsie occipitale bénigne, l'épilepsie rolandique bénigne et l'épilepsie corticoréticulaire avec absences ;
- parfois, une céphalée pseudomigraleuse et une crise d'épilepsie font toutes deux partie d'une affection cérébrale spécifique. C'est le cas du syndrome de MELAS correspondant à une encéphalopathie mitochondriale avec une acidose lactique et des épisodes déficitaires neurologiques ;
- des lésions cérébrales comme les malformations artérioveineuses peuvent donner à la fois des crises de migraine avec aura et des crises d'épilepsie qui s'accompagnent de céphalées. (2, 29, 38)

Plusieurs types de complications peuvent donc survenir chez un migraineux. Un bon suivi de la pathologie est donc important afin d'éviter l'apparition d'éventuelles complications.

Pour clôturer cette deuxième partie, nous pouvons dire que la meilleure façon de diagnostiquer la migraine reste encore de recueillir les symptômes des patients. La migraine n'est pas une maladie dégénérative, le cerveau reste fonctionnel, elle n'a pas d'impact sur la mortalité et ne produit pas de handicaps visibles. Cependant, elle peut devenir très handicapante dans la vie quotidienne et peut entraîner dans certaines situations d'autres complications. Dans la dernière et troisième grande partie, vient le moment de s'intéresser plus en détail à la prise en charge de cette neuropathie.

PARTIE III : PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE

Plus d'un français sur deux souffre de migraines et de maux de tête. Souvent minimisés, ces troubles peuvent nuire à la qualité de vie comme vu précédemment et engendrer un abus médicamenteux. Or des médicaments efficaces existent et des nouveaux sont à l'étude. En effet, la prise en charge de la migraine a évolué depuis une vingtaine d'années. Une meilleure compréhension de la physiopathologie a permis de proposer des traitements plus adaptés, particulièrement dans les situations de crise. Le traitement diffère d'un patient à un autre (*Annexe 6*), chaque migraineux est unique. Certains calmeront leurs crises avec un simple antalgique, d'autres prendront trois médicaments et iront même aux urgences. (6, 9)

Cette partie permettra aux patients d'avoir une meilleure approche et une meilleure connaissance de leur traitement. Pour cela, un premier point sera consacré à la prise en charge médicamenteuse en abordant les traitements de crise et les traitements de fond et un deuxième point sera consacré aux alternatives thérapeutiques non médicamenteuses. Mais avant d'entrer plus en détails dans la description des traitements, il me semble indispensable d'aborder les différents conseils à donner aux patients afin que le traitement antimigraineux soit plus efficace.

I. CONSEILS

Avant de considérer tout traitement médicamenteux, il faut observer la situation et ensuite donner les conseils nécessaires pour une prise en charge optimale. Comme évoqué dans la partie I, plusieurs facteurs peuvent favoriser la survenue d'une migraine et entraîner un changement brutal à l'origine du déclenchement de la crise. Ceci montre bien que le cerveau migraineux tolère mal les extrêmes. Ces facteurs sont variables d'un migraineux à un autre et chez un même patient. S'en protéger est donc crucial pour prévenir les crises d'où l'importance de mettre en place un agenda de crise (*Annexe 7*). Cependant, avoir une bonne hygiène de vie en adoptant certaines règles hygiéno-diététiques (RHD) est le premier conseil à appliquer avant et pendant la mise en place d'un traitement. (9)

1. Règles hygiéno-diététiques

Les RHD permettent de diminuer et/ou d'éliminer certains facteurs déclenchants, surtout lorsqu'ils sont définis. L'une des règles les plus importantes chez un migraineux est d'évoluer dans un environnement calme, tempéré et à faible luminosité. Cependant d'autres RHD, aussi importantes les unes que les autres, sont à adopter. (4, 9, 44)

1.1. Sommeil

Dormir suffisamment est indispensable lorsqu'une personne souffre de migraine. En effet, plusieurs choses sont très importantes en ce qui concerne le sommeil. Il est recommandé :

- de cesser de faire des siestes le jour ;
- de dîner quatre heures ou plus avant de se coucher et limiter les boissons deux heures avant ;
- de cesser de lire, d'écouter la télévision ou de regarder un écran au lit ;
- d'utiliser une technique de visualisation pour faciliter l'endormissement ;
- de veiller à un sommeil réparateur en ayant des horaires de coucher et de lever réguliers, en prévoyant sept à huit heures de sommeil par nuit. (6, 9, 12)

Un repos régulier et de bonnes nuits de sommeil sont donc indispensables chez un migraineux afin, notamment, d'éviter le stress qui est aussi un facteur déclenchant. Cependant, en plus du sommeil, une bonne hygiène alimentaire est recommandée.

1.2. Alimentation

Une bonne alimentation est indispensable en cas de migraine. Il est déconseillé de jeûner ou de manger certains aliments afin d'éviter la survenue d'une crise.

Il est conseillé pour un migraineux :

- de boire du café ou du coca : la caféine possède un effet antalgique, mais il ne faut pas dépasser quatre tasses de café par jour ;

- de boire beaucoup d'eau afin d'éviter la déshydratation. Il est recommandé de boire 8 à 12 verres d'eau par jour afin de diminuer significativement l'intensité des crises ;
- de ne pas sauter de repas. Les patients migraineux sont donc incités à manger les 3 repas par jour et surtout à prendre un petit déjeuner copieux afin d'éviter les hypoglycémies de milieu de matinée. Ces dernières sont susceptibles d'être un facteur déclenchant des migraines ;
- de ne plus consommer l'aliment déclencheur (alcool, chocolat, fromages fermentés....) s'il est déterminé. (4, 9, 12, 27)

Une bonne alimentation est donc indispensable à la gestion des crises mais la pratique d'une activité physique est fortement recommandée.

1.3. Activité physique

Les bénéfices de l'activité physique sont innombrables, mais il peut parfois sembler impossible de placer deux heures de sport dans une semaine chargée. En effet, moins de la moitié des français âgés de 18 à 75 ans atteignent un niveau d'activité physique favorable à la santé. Cependant, une diminution de la fréquence des migraines est observée lorsqu'une activité sportive est pratiquée régulièrement à raison de 30 minutes par jour, trois fois par semaine. Ces activités physiques peuvent être de différentes sortes comme de la marche modérée mais aussi la pratique du yoga etc. Toutefois les activités intenses, qui représentent un facteur déclenchant des migraines, sont déconseillées. La pratique régulière d'un exercice physique permet également d'entretenir la tonicité du corps, d'augmenter la résistance aux stress du quotidien et permet de régulariser le sommeil (« *Un esprit sain dans un corps sain* »). (6, 9, 12, 27) L'exercice physique est aussi efficace que bien des médicaments et devrait être prescrit aussi sérieusement que n'importe lequel d'entre eux.

En plus de l'application des bonnes RHD, il faut aussi conseiller aux migraineux de tenir un agenda de crise.

2. Outil d'aide : Agenda du migraineux

Le principal outil de suivi des crises de migraine est la tenue d'un agenda ou calendrier (*Annexe 7*). Si la plupart des patients trouvent contraignant de tenir cet agenda, ils constatent par la suite que des avantages en découlent. En effet, les objectifs de l'agenda de crise sont nombreux. Sa tenue permet :

- de mesurer l'impact de la migraine dans la vie quotidienne du patient ;
- de quantifier la fréquence et l'intensité des crises, leur rythme et parfois leurs déclencheurs qui sont souvent combinés. En effet, il est possible de repérer les facteurs déclenchants potentiels en notant les jours de survenue des crises, les activités réalisées et ce que l'on a mangé avant l'apparition d'une crise ;
- de faciliter la prise en charge pour le patient mais aussi pour le médecin une fois les facteurs déclenchants déterminés ;
- d'évaluer le bénéfice des traitements proposés. De déterminer quel traitement de crise est le plus efficace et de démontrer l'efficacité d'un traitement de fond ;
- de détecter la surconsommation de médicaments et faire un sevrage adéquat. (9, 27)

Il n'est pas nécessaire de tenir un agenda sans interruption pendant des années. Lorsque les réponses aux questions posées sont obtenues, il est conseillé de cesser de le tenir. Il est cependant possible de le reprendre si la situation se dégrade. Il est important de garder en tête que dans le monde de la migraine, les changements s'observent sur des périodes de deux à trois mois et non pas de deux à trois semaines. (6, 44)

Une bonne hygiène de vie aide donc à prévenir les récurrences. Cependant, si les crises persistent malgré les différents conseils, des traitements spécifiques existent. C'est ce que nous allons voir dans la partie concernant les traitements médicamenteux.

II. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

La prise en charge initiale des migraines est importante et commence par une bonne relation thérapeutique entre le patient et son médecin. Elle a pour objectifs de permettre au migraineux de comprendre sa maladie et son traitement. En effet, la distinction entre un traitement de crise et un traitement de fond est très importante, mais elle n'est pas évidente pour des patients qui débutent leur parcours thérapeutique. D'ailleurs, il n'est pas rare en clinique de voir une personne prendre un traitement de crise tous les jours ou à l'inverse un traitement de fond au besoin. Chaque migraineux a son propre traitement qui lui est adapté. Celui-ci est souvent obtenu après de nombreux essais et sera conservé aussi longtemps qu'il n'y aura pas d'accoutumance. (4, 6, 27)

Il est nécessaire que les patients comprennent le rôle de chaque médicament, c'est ce que je vais vous décrire ci- dessous.

1. Traitements de crise

Le traitement de crise vise à soulager la céphalée rapidement et sans récives dans les 48 heures s'il est pris le plus tôt possible au cours de la crise. Cependant, lorsqu'ils sont pris trop souvent, ils peuvent entraîner des céphalées médicamenteuses. (5, 6, 12)

Ce traitement (*Tab.XIII*) est basé sur l'utilisation d'antalgiques classiques de palier 1 tels que le paracétamol, mais aussi l'aspirine ou certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des traitements spécifiques tels que les triptans et les dérivés ergotés. (5, 12)

Tableau XIII : Principaux traitements de la crise migraineuse chez l'adulte (d'après (6, 12, 27, 44, 47, 48))

DCI (Spécialités)	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PAR PRISE / DOSE QUOTIDIENNE	COMMENTAIRES
ANTALGIQUE			
<u>PARACÉTAMOL</u> (Dafalgan®, Doliprane® et autres combinés : Claradol®)	<u>Oral</u> : comprimé sec ou effervescent, gélule, sachet et liquide <u>Suppositoire</u>	500 mg à 1 g à renouveler au bout de 6 à 8 heures / 4g	En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour.
AINS			
<u>IBUPROFÈNE</u> (Advil®, Antarène®)	<u>Oral</u> : comprimé et liqui-gel	200 à 400 mg / 400-1600 mg	Le seul accessible sans prescription.
<u>NAPROXÈNE</u> (Naprosyn®, Apranax®)	<u>Oral</u> : comprimé et liquide	550 mg / 1100 mg	Souvent prescrit pour soulager les migraines. À l'avantage d'avoir une longue durée d'action.
<u>ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE</u> (Aspirine®) Association fixe Migpriv® (sachet : aspirine 900 mg/métoclopramide 10 mg)	<u>Oral</u> : comprimé sec et effervescent	500 mg suggéré pour la migraine /1 à 2 g (1-3 sachets pour Migpriv®)	En monothérapie ou en association avec le métoclopramide dans le traitement de la crise de migraine et des troubles digestifs associés.
<u>DICLOFÉNAC</u>	<u>Oral</u> : comprimé	50-75 mg / 150	

<u>SODIQUE</u> (Voltarène®)	et liquide <u>Suppositoire</u>	mg	
<u>KÉTOPROFÈNE</u> (Biprofénid®, Profemigr®, Profénid®)	<u>Oral</u> : comprimé et liquide <u>Suppositoire</u>	50-200 mg / 200 mg 100-200mg	Le plus fréquemment utilisé.
<u>INDOMÉTACINE</u> (Indocid®)	<u>Oral</u> : comprimé <u>Suppositoire</u>	25-50-100 mg / 50 à 200 mg	Parfois mal toléré mais parfois très efficace.
DÉRIVÉS DE L'ERGOT DE SEIGLE			
<u>TARTRATE</u> <u>D'ERGOTAMINE</u> (Gynergène caféine ®)	<u>Oral</u> : comprimé	1 mg / 1-2 mg/crise, max 6 mg/j et 10 mg/semaine	Très rarement utilisée de nos jours, plus d'effets secondaires que les triptans.
<u>DIHYDRO</u> <u>ERGOTAMINE</u> (DHE®, Ergospray®)	<u>Spray nasal</u> <u>Injectable</u> (IV, IM, SC)	4mg/ml / 8mg 0,5 mg, 1 à 2 fois, max 2 mg/crise 1 mg à renouveler 1 fois	La forme injectable nécessite un apprentissage. La forme intra nasale possède une absorption variable et assèche la muqueuse nasale.
TRIPTANS			
<u>ALMOTRIPTAN</u> (Almogran®)	<u>Oral</u> : comprimé	12, 5 mg / 2,5 mg	Moins d'effets secondaires (ES).
<u>ÉLETRIPTAN</u> (Relpax®)	<u>Oral</u> : comprimé	20 à 40 mg / 20-80 mg	
<u>FROVATRIPTAN</u> (Tigreat®, Isimig®)	<u>Oral</u> : comprimé	2,5 mg / 2,5-5 mg	Longue durée d'action, moins d'ES.
<u>NARATRIPTAN</u> (Naramig®)	<u>Oral</u> : comprimé	2,5 mg / 2,5-5 mg	Moins d'ES.

<p><u>SUMATRIPTAN</u> (Imigrane®, Imiject®)</p>	<p><u>Oral</u> : comprimé</p> <p><u>Spray nasal</u></p> <p><u>Injectable sous-cutané (SC)</u></p>	<p>50-100 mg / 100-300 mg</p> <p>10-20 mg / 10-20 mg</p> <p>6 mg / 6-12 mg</p>	<p>Premier triptan commercialisé. Le triptan de référence dans plusieurs études.</p>
<p><u>RIZATRIPTAN</u> (Maxalt®)</p>	<p><u>Oral</u> : Comprimé</p>	<p>5-10 mg / 5-20 mg</p>	<p>AMM en pédiatrie.</p>
<p><u>ZOLMITRIPTAN</u> (Zomig®, Zomigora®)</p>	<p><u>Oral</u> : comprimé</p>	<p>2,5 mg / 2,5-5 mg</p>	<p>AMM en pédiatrie, le vaporisateur nasal est une bonne option pour les crises violentes.</p>

Plusieurs classes pharmacologiques sont donc disponibles pour interrompre une crise migraineuse et peuvent être utilisées seules ou en combinaison. Ces traitements sont souvent en comprimés mais en cas de nausée ou vomissement, les voies nasales, rectales ou injectables peuvent être utilisées. J'ai décidé de regrouper les traitements de la crise en deux catégories : les médicaments non spécifiques et les médicaments spécifiques.

1.1. Médicaments non spécifiques

Les antalgiques et les anti-inflammatoires font partis des médicaments les plus vendus en France d'après l'Agence nationale du médicament en 2014 (9). Cela est dû à leur accessibilité sans ordonnance.

1.1.1. Antalgique : Paracétamol

Le paracétamol (*Tab.XIV*) ou acétaminophène est un analgésique simple, de premier palier et facile à se procurer. Il est parfois efficace mais il s'avère que combiné avec d'autres molécules, comme des narcotiques, son efficacité devient plus importante mais comporte un risque plus élevé de céphalée médicamenteuse. (6)

Tableau XIV : Les caractéristiques du paracétamol (d'après 12, 47)

Mécanisme d'action	Il inhibe les prostaglandines au niveau des nocicepteurs des neurones de la corne postérieure et des structures supra-spinales impliquées dans la douleur.
Effet indésirable le plus courant	Une augmentation des transaminases qui entraîne une atteinte hépatique cytolitique, une hépatite aiguë, une hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque.
Interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> - les anticoagulants oraux (warfarine et autres antivitamines K (AVK) : risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours ; - les médicaments hépatotoxiques : la toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments anti-épileptiques (que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique. - Insuffisance hépatocellulaire sévère.

En seconde intention, en l'absence d'effets des antalgiques de palier 1, une spécialité (Prontalgine®) associant du paracétamol, de la caféine et de la codéine peut être proposée. Les associations de plus répandues sont celles contenant un antalgique et de la caféine ou de la codéine. L'intérêt de ce type de médication est la possibilité d'administrer à un dosage moindre les composantes de ces associations. Cela permet d'accroître leur efficacité tout en en minorant les effets toxiques. (4)

Toutefois, malgré une utilisation importante de cette molécule, peu de preuves d'efficacité ont été rapportées pour cette indication. La classe de médicament la plus

utilisée reste les AINS. (12)

1.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

La crise migraineuse est causée par une inflammation dite neurogène déclenchée par le cerveau, comme décrit précédemment dans le chapitre concernant la physiopathologie. Il est donc peu surprenant que les anti-inflammatoires (*Tab.XV*) soient utiles pour interrompre une crise migraineuse.

Tableau XV : Les caractéristiques des AINS (d'après 12, 47)

Mécanisme d'action	Ils inhibent les cyclo-oxygénases 1 et 2 et diminuent donc les taux circulants des prostaglandines ainsi que l'inflammation neurogène. Les différents AINS ont des structures chimiques différentes c'est pourquoi les effets de chaque type peuvent varier selon les personnes.
Effet indésirable le plus courant	Les brûlures d'estomac. Il est recommandé de les prendre lors d'un repas ce qui n'est pas toujours possible lors d'une crise.
Interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none">- les autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.- les anticoagulants : AVK (comme la warfarine), inhibiteurs de la thrombine (comme le dabigatran), inhibiteurs direct du facteur Xa (comme l'apixaban, le rivaroxaban, l'édoxaban) : augmentation du risque hémorragique.- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">- antécédents cardiovasculaires ;- maladie inflammatoire chronique de l'intestin (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) ;- à partir du 6^{ème} mois de grossesse ;- antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques ;

- hypertension artérielle (HTA) mal contrôlée ;
- tout antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation ;
- insuffisance hépatique (IH), rénale (IR) et cardiaque (IC) sévère ;

Certaines spécialités associent l'ibuprofène à l'arginine (Spedifen®, Spifen®) afin de réduire le délai d'action en augmentant l'absorption du principe actif. (12)

L'utilisation de molécules contenant de la caféine, de la codéine ou des opiacés n'est pas recommandée, car leur efficacité n'est pas validée et le risque d'abus fréquent explique qu'ils ne devraient plus être prescrits dans cette indication. (27, 44)

Après les médicaments non spécifiques disponibles pour traiter la crise, il est possible d'avoir recours à un traitement plus spécifique.

1.2. Médicaments spécifiques

Lors de la céphalée migraineuse, les terminaisons périvasculaires présynaptiques des neurones trigéminés sont anormalement activées. Soulignons que les traitements spécifiques de la crise, représentés par la classe des triptans et par celle des dérivés ergotés (tartrate d'ergotamine et dihydroergotamine), bloquent ces phénomènes neurovasculaires. (14)

1.2.1. Dérivés de l'ergot de seigle

Les dérivés de l'ergot de seigle sont les ancêtres des triptans. (6) Le tartrate d'ergotamine, qui est un extrait de l'ergot de seigle, a longtemps été le médicament quasi unique de la migraine. Il agit dans la migraine par son effet vasoconstricteur et par son action sur des neurotransmetteurs tel que la sérotonine. L'efficacité de l'ergotamine est reconnue depuis plus d'un siècle. Cependant, celle-ci donne des résultats bien meilleurs en association avec de la caféine ou un analgésique. (4) Le tartrate d'ergotamine présente des contre-indications, notamment en cas d'HTA, d'IH ou IR, de maladie artérielle, de grossesse ou d'allaitement. Des interactions avec les macrolides peuvent donner lieu à des effets

secondaires sévères avec un risque d'ergotisme¹³ ce qui limite son usage. Le plus souvent, les effets sont limités à des nausées, des vertiges, des palpitations ou des douleurs abdominales. La DHE par voie nasale ou intraveineuse reste peu employée. En cas de vomissements, son action par voie parentérale peut être intéressante. Les contre-indications sont similaires à celles des tartrates. (44)

1.2.2. Triptans

L'arrivée de ces fameux triptans en 1980 a été un tournant dans le traitement des crises. Ils ont révolutionné le monde de la migraine en relançant l'intérêt pour l'affection et en redonnant une qualité de vie à beaucoup de patients. Les triptans sont conçus pour traiter les migraines, ce ne sont pas des analgésiques. Ces médicaments sont disponibles uniquement sur prescription et leur usage devrait être discuté avec un médecin pour favoriser une utilisation efficace et sécuritaire. En effet, ils doivent être pris à un stade précoce pour un maximum d'efficacité. En cas d'usage répété plus de dix jours par mois, il existe un risque de céphalées induites par les traitements, ce qui implique la nécessité pour le médecin d'accompagner toute prescription de conseils d'utilisation. (6, 44)

Depuis l'apparition du sumatriptan, six autres triptans ont été commercialisés (*Tab.XIII*) sous des formes galéniques différentes (comprimé, spray nasal et forme orodispersible). Même si les triptans sont très efficaces pour la majorité des migraineux, ils ne le sont pas pour tous. Près de 30% de la population est insensible à leur action. Mais il est essentiel d'en utiliser plusieurs avant de se dire insensible. En effet, le choix de la molécule et de la forme se fait au cas par cas. La réponse à un triptan varie beaucoup d'une personne à l'autre, aucune hiérarchie de puissance d'action n'est définitivement validée. En pratique, l'intolérance ou l'absence de réponse à un triptan, testé sur trois crises, justifie de changer de molécules. En cas d'inefficacité, un autre triptan peut être proposé seul ou en association avec un AINS (27, 44). L'efficacité des triptans est estimée supérieure à celle du paracétamol. Malgré cela, seulement 10 à 20% des migraineux déclarent les utiliser. (6)

¹³ L'ergotisme est une intoxication grave due à l'absorption excessive ou inadaptée de dérivés alimentaires ou médicamenteux contenant de l'ergot de seigle.

L'intérêt du recours aux triptans relève de leur action sur les mécanismes vasculaires et neuronaux de la migraine. Ils sont d'une efficacité redoutable en raison de leur rapidité d'action (en général en moins de 2 heures) et de l'absence de rechutes dans les 24 heures. Leur action est indéniable sur les symptômes, avec peu d'effets secondaires (*Tab.XVI*). (4)

Tableau XVI : Les caractéristiques des triptans (d'après 4, 6, 8, 13, 14, 44, 47)

Mécanisme d'action	<p>Ce sont des agonistes sérotoninergiques qui agissent en périphérie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sur les récepteurs 5HT1B, exprimés par les artérioles, en s'opposant à la vasodilatation dorigène et à l'extravasation plasmatique (effet vasoconstricteur) ; - sur les récepteurs 5HT1D, de la membrane des terminaisons trigéminées des méninges, en inhibant la libération des neuropeptides vasoactifs par les terminaisons trigéminales. <p>Certains triptans agissent également au niveau central en bloquant la transmission du message douloureux aux neurones de deuxième ordre situés dans le noyau du trijumeau dans sa partie caudale.</p>
Effets indésirables les plus courants	<p>Ils sont rares et transitoires : des sensations de chaleur, des picotements, des somnolences, des lourdeurs thoraciques, des vertiges, des nausées, une asthénie ou encore des troubles du rythme cardiaque qui varient d'un triptan à un autre.</p>
Interactions médicamenteuses	<p>Possibilité de syndrome sérotoninergique ce qui imposent la prudence en cas d'usage d'antidépresseurs de la famille des inhibiteurs de recapture de la sérotonine.</p>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - maladies vasculaires (infarctus coronarien, maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral (AVC), hypertension non contrôlée, etc....) ; - grossesse, allaitement ; - IH et IR sévères ; - des réactions allergiques sont possibles, notamment en cas d'allergie aux sulfamides, sauf pour le zolmitriptan, et le

- rizatriptan ;
- l'utilisation au-delà de 65 ans.

L'épuisement des triptans est un phénomène bien connu des médecins. Il arrive, parfois sans explication, qu'un triptan qui était efficace depuis des années devienne moins fiable. Il faut d'abord vérifier que cette perte d'efficacité ne dépend pas d'une surutilisation. Si la prise dépasse 10 jours par mois il faut penser à effectuer un sevrage. Mais en l'absence d'un abus il pourrait s'agir d'un épuisement. Dans cette situation la meilleure chose à faire reste de changer de triptans.

En plus du traitement de la crise, l'ajout d'un traitement adjuvant tel qu'un antiémétique peut s'avérer utile en cas de nausées ou de vomissements.

1.3. Adjuvant : antiémétique

Les traitements de la crise de migraine peuvent inclure un médicament pour le contrôle des nausées. L'emploi d'un antiémétique (dompéridone, métoclopramide) est recommandé en cas de nausées et de vomissements en privilégiant les formes orodispersibles et les suppositoires, le métoclopramide peut être utile dans sa forme parentérale. En dehors de son action antiémétisante, l'efficacité du métoclopramide dans le soulagement de la douleur migraineuse est régulièrement rapportée notamment en association avec l'aspirine dans la spécialité Migpriv® (*Tab.XIII*). (44)

Nous venons de voir tous les traitements de la crise mais comment mettre en place une stratégie thérapeutique ?

1.4. Stratégie thérapeutique

La décision de prendre un médicament de crise au bon moment est souvent plus complexe qu'il n'y paraît. Divers types de crises existent ainsi plusieurs stratégies peuvent être employées pour les contrôler. Un traitement inefficace doit être abandonné alors qu'un traitement fiable et toléré sera adopté à long terme. Il n'existe pas de « meilleur traitement » contre les crises de migraine car chaque personne réagit différemment aux

différentes molécules. La seule façon de trouver un traitement efficace et toléré est de faire des essais et d'observer le succès de chaque stratégie. (6, 44)

Le traitement de crise doit être pris le plus tôt possible après le début de l'accès douloureux conjointement avec les conseils cités précédemment. Le choix entre un traitement spécifique et non spécifique est stratégique et implique une préférence en fonction de l'intensité et du handicap dû à la crise. Si les crises ne sont pas bien contrôlées avec un seul médicament il faut essayer les combinaisons. Certains migraineux ont des crises d'intensités différentes et ont donc besoin de plusieurs combinaisons adaptées à chaque situation. (6, 44) Quel que soit le traitement utilisé, le fait de le prendre rapidement au début de la crise augmente les chances de succès (*Fig.X*).

Plusieurs stratégies de traitement existent :

- en cas de migraine sans aura : il est conseillé dans un premier temps de débiter, en l'absence de contre-indication, par du paracétamol. Si cela est insuffisant il faut prendre un AINS : de l'aspirine ou de l'ibuprofène et en dernier recours du diclofénac, du naproxène ou du kétoprofène. Dans le cas où l'AINS n'aurait pas apporté de soulagement au bout d'une à deux heures ou s'il n'est pas efficace (c'est-à-dire moins d'une fois sur trois crises) ou mal toléré, il est recommandé de prendre un triptan comme traitement de secours. Si celui-ci est inefficace sur au moins deux crises sur trois, mais bien toléré, il est nécessaire de vérifier à quel moment il est pris par rapport au début de la crise. Il doit être pris précocement (*Fig.X*), dans l'heure qui suit le début de la crise. Inversement, si le triptan est mal toléré ou inefficace même en cas de prise précoce, il est conseillé de le changer et d'en choisir un autre parmi les sept existants. Cependant, si sa prise (quelle que soit la molécule) est inefficace, il est conseillé de l'associer à la prise simultanée d'un AINS ;

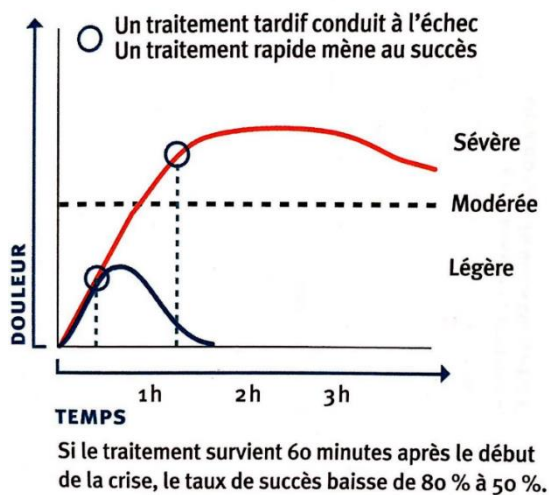


Figure X : Un traitement tardif conduit à l'échec (d'après (6))

- en cas de migraine avec aura : il est recommandé de débiter par un AINS dès le début de l'aura pour prévenir ou limiter l'intensité de la céphalée migraineuse ultérieure et d'attendre le début de la céphalée pour prendre un triptan. Les triptans ne sont pas efficaces pour prévenir la crise lorsqu'ils sont pris au moment de l'aura ;
- en cas de troubles digestifs : le type de galénique du traitement de crise doit être adapté (spray nasal, suppositoire). Ce traitement peut être associé à des antiémétiques (métoclopramide, dompéridone). (9, 5, 27)

L'objectif du traitement de crise est le retour aux activités dans les deux heures suivant la prise du médicament, idéalement, sans avoir à s'aliter. Bien entendu dans les cas de crises sévères, il peut être nécessaire de s'allonger un moment afin de bien interrompre le processus. Néanmoins, si vous devez passer l'après-midi couché à cause de votre migraine, la mise en place d'un nouveau traitement semble être nécessaire. Le traitement doit être limité à deux jours par semaine, l'abus de médicaments pouvant aggraver le mal de tête et même induire des céphalées médicamenteuses. Le but du traitement étant de soulager le mal de tête mais aussi les symptômes associés comme l'intolérance à la lumière et la nausée. Pour évaluer l'efficacité du traitement de crise, il existe quatre questions, faisant partie des recommandations de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) (Annexe 8), qui orientent le médecin vers la nécessité ou non de changer le traitement de crise. (44)

Les traitements de crise détaillés, vient le moment de s'intéresser aux traitements de fond.

2. Traitements de fond

Les traitements de fond ou traitements préventifs diminuent la fréquence des crises. Cette fréquence varie énormément d'une personne à l'autre mais aussi chez une même personne. Lorsque ces crises sont beaucoup trop fréquentes au point d'empêcher la personne de fonctionner, il est justifié de prendre un traitement de fond. Cependant, la décision de prendre ce type de traitement revient au patient. La plupart d'entre eux ne jugeront pas utile de le prendre s'ils ont moins de quatre à six jours de migraine par mois, surtout si les crises sont bien contrôlées. Mais lorsque le nombre de jours de migraine monte à plus de six à huit par mois, pendant 3 mois, la situation devient plus critique surtout si les crises ne sont pas contrôlées et si elles altèrent la qualité de vie du migraineux (handicap familial, social et/ou professionnel). Il est donc nécessaire dans ce cas d'avoir recours à un traitement de fond, qui sera pris tous les jours et régulièrement, qu'il y ait présence ou absence d'une crise. (5, 6)

2.1. Principaux traitements

Les mécanismes d'action précis des traitements préventifs de la migraine sont mal compris. En effet, pour certains ce sont des médicaments utilisés pour traiter d'autres pathologies mais dont l'effet sur les migraines a parfois été constaté par hasard avant d'être étudié systématiquement. Parmi les principales classes pharmacologiques, on note les antidépresseurs, les antiépileptiques et les antihypertenseurs (*Tab.XVII*). Ces médicaments stabiliseraient l'activité cérébrale et permettraient d'éviter le déclenchement de la tempête électrique et chimique de la migraine, en augmentant le seuil migraineux (ou seuil de déclenchement des crises). (5, 6)

Tableau XVII : Principaux traitements de fond de la migraine chez l'adulte (d'après (6, 44, 47, 48))

DCI (Spécialités)	POSOLOGIE PAR PRISE / DOSE QUOTIDIENNE	EFFETS SECONDAIRES COURANTS	CONTRE- INDICATIONS
<u>ANTIDÉPRESSEURS</u>			
AMITRIPTYLINE (Elavil®, Laroxyl®)	10-50 mg / 50-300 mg	Somnolence, bouche sèche, prise de poids.	Glaucome, adénome prostatique
VENLAFAXINE (Effexor®)	37,5-75 mg / 75- 225 mg	Cauchemars, anxiété.	Association à un inhibiteur irréversible de la monoamine- oxydase (IMAO) en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique.
<u>ANTIÉPILEPTIQUES</u>			
ACIDE VALPROÏQUE OU VALPROATE DE SODIUM (Dépakine®)	200-400 mg / 500- 1 000 mg	Tremblement, perte de cheveux, prise de poids.	HTA, insuffisance coronarienne, artériopathies, ulcère gastrique, IH et IR, syndrome dépressif, syndrome extrapyramidal.
GABAPENTINE (Neurontin®)	300-400 mg / 1200-2 400 mg	Somnolence, nausées, ataxie, vertiges.	
TOPIRAMATE (Eptomax®)	50-100 mg / 200- 400 mg	Engourdissements, troubles de mémoire, perte d'appétit.	Traitement prophylactique de la

			migraine chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas des méthodes contraceptives efficaces.
<u>ANTIHYPERTENSEURS</u>			
CANDESARTAN (Atacand®, Kenzen®)	4-32 mg en une prise	Hypotension, malaise.	2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres de grossesse, IH sévère et/ou cholestase. L'association à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une IR
MÉTOPROLOL (Lopressor®, Seloken®)	50-100mg / 100-200 mg	Effets secondaires communs aux bêta-bloquants : <u>Fréquents</u> : asthénie, exercice physique limité. <u>Rares</u> : insomnie, cauchemars,	Asthme, IC, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardies NB : possibilité d'aggravation des migraines avec aura.
PROPRANOLOL (Avlocardyl®)	10-160 mg / 40-320 mg	impuissance, dépression, chutes de tension, syncope, malaise, prise de poids.	Asthme et broncho-pneumopathie, IC non contrôlée.

AUTRES ANTIMIGRAINEUX : ANTISÉROTONINERGIQUES

FLUNARIZINE (Sibélium®)	Tous les 6 mois, 10 mg. Pas plus de 6 mois, consécutifs.	Somnolence, prise de poids, dépression, syndrome extrapyramidal, nausées, vomissements, convulsions.	Symptômes préexistants de la maladie de Parkinson, antécédents de symptômes extrapyramidaux, maladie dépressive ou antécédents.
OXÉTORONE (Nocertone®)	30-60 mg / 60- 180 mg	Somnolence, diarrhée.	
PIZOTIFÈNE (Sanmigran®)	0,50 mg / 0,50- 2,19 mg Installation progressive du traitement	Somnolence, prise de poids, douleurs musculaires, troubles digestifs, vertiges, asthénie.	Glaucome, troubles urétrorostatiques, pathologies hépatiques.

Ces traitements de fond peuvent aussi être indiqués dès que les migraineux consomment depuis 3 mois, 6 à 8 prises de traitement de crise par mois. Cela est le cas même en cas d'efficacité du traitement de crise, afin d'éviter l'abus médicamenteux par surutilisation d'antimigraineux de crise. (12, 27)

Plusieurs traitements de fond existent, comment choisir celui qui convient le mieux ?

2.2. Stratégie thérapeutique

Le traitement de fond est nécessaire en cas de crises fréquentes. Sa mise en place implique une connaissance précise du nombre de crises mensuelles, de la quantité des traitements de crise consommés, des caractéristiques éventuelles liées à la crise (intensité, durée, vomissement etc.) et des circonstances de survenue (menstruations, surmenage etc.). Ces données peuvent être fournies par un agenda de crise (*Annexe 7*). (27, 44)

Les traitements de fond de première ligne sont représentés par les bêtabloquants (propranolol et métoprolol), l'amitriptyline ou l'oxétorone (*Tab.XVII*). Le topiramate a obtenu une AMM dans le traitement de fond de la migraine et reste un traitement de deuxième ou troisième recours. Tous les traitements de fond sont commencés en monothérapie à faible posologie. Il est important de préciser qu'il n'y a pas de traitements spécifiques identifiés en fonction du type de migraine ou de son moment de survenue. Le choix tient compte des antécédents du patient et d'éventuelles contre-indications et effets indésirables possibles. La posologie est ensuite augmentée de façon progressive tout en recherchant la survenue d'effets indésirables, source de mauvaise observance. (27, 44)

Le degré de réponse au traitement est variable d'une personne à l'autre. Un effet est seulement observé après plusieurs semaines de prise régulières. Il est donc important d'attendre deux à trois mois avant de se prononcer sur l'efficacité d'un traitement. En général, au terme de cette période de trois mois, le traitement doit permettre de réduire d'au moins 50% la fréquence des crises au terme d'une nouvelle consultation. Il faut également tenir compte de la diminution de l'intensité et de la durée des crises, de la consommation en médicaments de crise et du handicap généré par la maladie migraineuse. Les crises restantes sont souvent faciles à contrôler. Evidemment lorsque la fréquence des crises diminue, l'anxiété et la tristesse diminuent également et il devient plus facile pour le migraineux de se reprendre en main au quotidien. En cas d'efficacité, le traitement sera prolongé encore six à neuf mois. Dans le cas contraire et après vérification d'une bonne observance, il devra être changé. Il est alors conseillé d'augmenter la posologie du traitement puis, en cas de nouvel échec, de changer de traitement. Une association de deux traitements préventifs peut également être proposée. En cas d'échecs répétés, il faut s'assurer de la bonne observance médicamenteuse et de l'absence d'abus médicamenteux. Le but ultime du traitement préventif est d'améliorer la qualité de vie globale du migraineux. (27, 44)

De toute évidence, avant de considérer un traitement de fond, il est essentiel d'agir sur les autres facteurs qui peuvent influencer les migraines. L'adaptation des habitudes de vie est la toute première étape. Ensuite, il est important de savoir contrôler les crises notamment grâce à la prise d'un traitement de crise adapté. Une crise bien traitée dès le début n'évoluera pas vers une tempête de trois jours. Cela dit, même lorsque les habitudes de

vie sont exemplaires et que le traitement est adapté, il arrive que la fréquence des crises reste élevée et qu'un traitement préventif soit nécessaire. Il est important de faire attention à l'arrêt brutal de ces médicaments car, même s'ils n'entraînent pas de dépendance, cela peut être dangereux et provoquer le retour de la migraine. (27, 44)

Le contrôle de la crise demeure souvent la priorité du patient. Plusieurs options sont disponibles comme vu précédemment. Il est donc possible de trouver une solution satisfaisante pour traiter la plupart des crises mais aussi pour les prévenir en ayant recours aux traitements de fond. C'est pour cela que la prescription et la délivrance du traitement doit s'accompagner d'une éducation thérapeutique sur le bon usage du traitement de crise, du traitement de fond et les objectifs de chacun d'entre eux. En effet, lorsque le migraineux n'est sujet qu'à trois crises ou moins par mois et si elles sont bénignes, il s'agit le plus souvent d'un traitement de la crise elle-même. Alors que pour les crises fréquentes (plus d'une crise par semaine) et sévères, le traitement de fond est impératif au long cours, sans oublier en parallèle la prise en charge du trouble associé. Au fil du temps, les signes précurseurs deviennent facilement reconnaissables et le migraineux devient un expert dans l'utilisation de ses traitements. (6, 27)

Plus de 20% des migraineux ne sont pas soulagés par les traitements actuels, à cause d'une absence de réponse, d'une contre-indication ou d'une intolérance. Il est donc important de proposer aux patients des alternatives aux traitements médicamenteux qui leur permettent, parfois, de soigner leur migraine « plus naturellement ». C'est ce que nous allons aborder dans la partie concernant les alternatives thérapeutiques non médicamenteuses.

III. ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES NON MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments ordinaires sont souvent mal perçus par la population. Le terme « chimique » rime souvent avec pas naturel et donc dangereux. Certains patients craignent de perturber le métabolisme normal de leur corps en ingérant des substances pharmaceutiques. Les produits naturels sont perçus comme plus doux, sécuritaires et sains. Leurs usages semblent prendre une ampleur accrue depuis quelques années notamment

grâce à l'efficacité de certains d'entre eux. (4, 6) Des techniques pour soulager les crises existent comme l'application de froid sur la zone douloureuse à l'aide de compresses glacées ou de pack réfrigérant. Mais d'autres existent comme je vais vous décrire ci-dessous.

1. Phytothérapie

À côté des plantes « traditionnellement utilisées comme antalgiques » que sont les fleurs et sommités fleuries de reine-des-prés et écorces de saule contenant des salicylés, les parties aériennes de la grande camomille (*Tanacetum parthenium*) sont traditionnellement utilisées exclusivement dans la prévention des migraines chez l'adulte. Cette dernière a fait l'objet d'essais cliniques sur l'efficacité des parties aériennes en tant qu'antimigraineux dans la prévention des migraines. Aucun effet secondaire majeur n'a été noté lors de ces études (53). La grande camomille, sous forme de gélules, est à prendre pendant ou après un repas et sur une durée de quelques mois, à raison de 50 à 120 mg de poudre par jour. La drogue ne doit pas être prise en continu, des fenêtres thérapeutiques doivent être observées afin d'éviter tout risque de toxicité chronique. Il est alors souhaitable de réduire progressivement la posologie. Elle est contre-indiquée chez les patients allergiques aux plantes de la famille des astéracées et déconseillée pendant la grossesse en raison d'effets tératogènes décrits chez l'animal. (12, 49, 50, 53)

Le traitement de la crise de migraine, quant à lui, peut être envisagé à partir de plantes sédatives (aubépine, mélilot, mélisse, passiflore, lavande, valériane) et anti-inflammatoires (reine-des-prés, saule). (12, 49, 50)

2. Aromathérapie

Certaines huiles essentielles (gaulthérie, menthe poivrée, lavande officinale) peuvent être utilisées seules ou en association. Leur utilisation, en cas de crise de migraine, consiste généralement en un massage circulaire, à raison d'une goutte en application sur le front, les tempes et les lobes de l'oreille. Il existe diverses spécialités contenant des huiles essentielles destinées à être appliquées en massage : le roll-on, le « macaron mentholé » et les pommades mentholées à étaler au niveau du front : comme le « baume du tigre ». (9, 12, 50, 51, 53)

3. Homéopathie

L'homéopathie possède indéniablement ses adeptes. Un traitement homéopathique permet d'observer des crises de moins en moins longues et moins intenses. Les médicaments homéopathiques sont déterminés en fonction des signes d'accompagnements et font l'objet d'une prise de 5 granules dès les prodromes. Les prises sont à répéter toutes les heures jusqu'à la fin de la crise. Les souches les plus utilisées sont les suivantes :

- *actaea racemosa* 5CH en cas d'aggravation le premier jour des règles, en cas de céphalées cataméniale ;
- *ignatia amara* 9CH lorsque la migraine survient dans un contexte de contrariété ;
- *iris versicolor* 9CH dans le cas d'une migraine se déclenchant le week-end ;
- *sanguinaria canadensis* 9CH lorsque la migraine s'accompagne d'une rougeur congestive du visage ;
- *paris quadrifolia* 5CH lorsque la douleur est d'abord perçue au niveau d'un œil ;
- *kalmia latifolia* et *spigelia anthelmia* pour les migraines ophtalmiques : (9, 12, 52)

La méthode alternative homéopathique est efficace, mais cela demande à être démontré par davantage d'études. En effet, elle exige un certain délai de prise afin d'avoir une efficacité et donc le patient devra être traité, pendant ce délai de latence, par une thérapie médicamenteuse préventive traditionnelle. La question qui peut donc se poser est de savoir lequel de ces deux traitements a été efficace. Certaines souches permettent donc de traiter la crise mais il existe quelques souches qui sont proposées dans le traitement de fond des migraines tel qu'*ignatia*, *gelsemium* et *staphysagria*. (4)

Mise à part la phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie il existe aussi des thérapies psychocorporelles.

4. Thérapies psychocorporelles

Les thérapies psychocorporelles peuvent aider à améliorer les crises. Elles sont destinées aux personnes qui souhaitent éviter un traitement de fond médicamenteux et pour celles qui veulent utiliser des techniques en complément pour renforcer les traitements médicamenteux. Ces thérapies sont des techniques validées. Elles comprennent la méditation, la relaxation, l'hypnose, le biofeedback et l'acupuncture. Seules les deux dernières seront détaillées.

4.1. Biofeedback

Le biofeedback est une technique efficace pour le contrôle des migraines mais nécessite un investissement en temps et un effort d'apprentissage. Le processus prend des semaines, parfois des mois et demande l'assistance d'un thérapeute compétent, en général un psychologue. Cette technique se base sur l'observation des réactions du corps au stress pour apprendre à diminuer le niveau de tension, afin d'apaiser et de stabiliser le corps et l'activité cérébrale. Les symptômes de tension observés incluent la contraction de certains muscles (temporaux, masticateurs, trapèzes), le rythme cardiaque, la température des extrémités et le rythme respiratoire. Les appareils de mesure permettent à la personne d'observer les manifestations du stress dans son corps. Par la suite, des exercices de respirations ou de détente sont appris et leur effet sur les symptômes de stress est observé. Il peut être très rassurant de constater que simplement en contrôlant sa respiration, il est possible de diminuer sa tension artérielle et de ramener la chaleur dans ses mains. L'avantage majeur du biofeedback est l'absence totale d'effets secondaires et la possibilité d'appliquer les techniques acquises dans une multitude de situations. (6)

4.2. Acupuncture

L'acupuncture a été étudiée pour le traitement des migraines. Elle doit être répétée régulièrement. Une revue systématique du groupe Cochrane résume ces résultats (6). Cette littérature conclut que les traitements d'acupuncture ont un effet positif sur les migraines et que cet effet est comparable à celui des médicaments. Il est cependant possible que le bénéfice de l'acupuncture découle en bonne partie d'un effet placebo. Il revient donc au migraineux de décider s'il veut tenter cette technique sécuritaire.

5. Toxine botulique A : Onabotulinum toxine A (Botox®)

L'utilisation du Botox® pour traiter les migraines peut paraître surprenante. Cependant, la toxine botulique purifiée en laboratoire empêche les terminaisons nerveuses de relâcher différents neurotransmetteurs. Son effet le plus connu est la paralysie musculaire provoquée par le blocage de la libération d'acétylcholine par les nerfs moteurs. Des injections de toxine botulique à raison d'une séance tous les trois mois, avec 30 à 40 injections par séance, seraient efficaces contre les migraines chroniques (20 jours de migraine par mois en moyenne). Il est important de préciser que le taux de réponse au Botox® se situe aux alentours de 50%. Les bénéfices sont parfois impressionnants et il y a très peu d'effets indésirables ce qui est apprécié par les patients. En France ce traitement n'a pas obtenu le feu vert des autorités de santé, contrairement au Canada et au Royaume-Uni. Quelques centres le pratiquent toutefois, il faut compter environ trois cents euros la séance. (6, 9)

6. Neurostimulation

De nombreuses techniques de neuromodulation ont été utilisées par le passé et certaines existent encore aujourd'hui notamment le crayon mentholé qui était déjà vendu à Paris au début du XX^{ème} siècle. La neurostimulation s'appuie sur une théorie de diversion de la stimulation sensitive. Beaucoup de migraineux ont tendance à se masser les tempes, le front ou le cou durant une crise. Le massage de différentes parties du corps est recommandé par les spécialistes de l'acupression. La stimulation sensorielle transcutanée est sans doute la dernière-née de cette famille. Ce type de stimulation utilise un signal électrique dirigé vers les terminaisons sensibles des nerfs du front et des tempes. L'appareil délivre une stimulation électrique vers le nerf vague au niveau du cou (GammaCore (*Fig.XI*)). Ce signal est censé interférer avec le signal douloureux de la migraine et ainsi accélérer la résolution de la crise. Cette méthode s'avère efficace pour les cas où il y a moins de 6 crises par mois. Cependant, en raison du manque d'études, il reste encore impossible de dire si la stimulation transcutanée peut améliorer la situation des personnes atteintes de migraines plus sévères. (6, 9)



Figure XI : Appareil GammaCore (d'après (9))

La neurostimulation peut aussi se faire avec des électrodes implantées sous la peau et reliées à une pile qui ressemble beaucoup à celle d'un cardiostimulateur (pacemaker). Cependant ces techniques ne sont pas encore accessibles partout, excepté au Canada et comportent des risques d'où la nécessité d'une collaboration étroite entre neurologue et chirurgien. (6)

Ces perceptions sur les produits naturels ou méthodes alternatives jouent un rôle très important. Néanmoins, ils doivent être pris en complément et non en supprimant définitivement le traitement allopathique. Le problème est qu'elles peuvent faire en sorte que les patients évitent d'utiliser des traitements potentiellement efficaces. Cela est sûrement dû au fait que le processus de recherche du bon traitement peut être long et éprouvant, surtout lorsque les médicaments essayés produisent des effets secondaires. Le bénéfice d'une médication n'étant pas toujours évident dès le départ, les migraineux ont tendance à se décourager et à gaspiller leurs efforts en arrêtant trop tôt le traitement. La dose doit parfois être ajustée à la hausse afin de voir l'effet se confirmer. La patience est la clé du succès dans le traitement de la migraine. (6)

Pour clôturer cette troisième partie, nous pouvons dire que peu importe le traitement utilisé, il y a deux objectifs à atteindre : espacer les crises et pouvoir agir dès le début afin qu'elles soient les moins invalidantes possible. Pour arriver à cela il est nécessaire d'avoir une bonne hygiène de vie, d'essayer plusieurs traitements avant de trouver le plus adapté et d'avoir ses médicaments à portée de main (sac à main, voiture, travail etc.) pour avoir une meilleure gestion des crises. Chaque personne est différente et vit ses crises de façon personnelle. Aucune thérapie, qu'elle soit médicamenteuse ou alternative, n'est universelle. Mais jusque-là, la thérapie médicamenteuse reste indéniablement la plus indiquée et efficace. D'ailleurs plusieurs nouveaux traitements tentent d'arriver sur

le marché d'ici quelques années (9), comme Aimovig® (érenumab) le premier traitement de fond de la classe des anti-corps anti récepteur CGRP. Appartenant à cette même classe il y a les Gépans, qui agissent de façon ponctuelle et aurait un effet en tant que traitement de la crise. Il y a aussi les traitements de fond composé de l'anticoprs fremanezumab, galcanezumab ou eptinezumab, qui agissent en bloquant l'activité de la protéine CGRP en se fixant sur la molécule elle-même. Une autre famille, les Ditans, agissent sur une molécule cérébrale particulière dite récepteur 1F de la sérotonine (5-HT1F). Ces dernières sont étudiées dans l'espoir de soulager les patients ne répondant pas ou ne tolérant pas les traitements de crise actuels. Mais il reste beaucoup de zones d'ombre concernant leurs effets à long terme.

CONCLUSION

La migraine est une pathologie très fréquente. Le mécanisme d'action rentrant en jeu dans la physiopathologie la qualifie de maladie complexe, malgré les progrès faits au cours des dernières années. Mais c'est cette conception physiopathologique qui permet de comprendre l'efficacité des 2 classes pharmacologiques ayant le plus haut niveau de preuves dans le traitement de la crise : les AINS et les triptans.

La migraine n'est pas une maladie facile à diagnostiquer du fait des différents types de céphalées et des différents types de migraines existantes et du fait que son diagnostic est purement clinique. Ceci fait d'elle une maladie sous-diagnostiquée qui engendre des dépenses de santé considérables en France et dans le monde. Les personnes touchées par cette pathologie se soignent peu ou mal, ce qui pose parfois des problèmes de surdosage médicamenteux. C'est bien de handicap et d'altération de qualité de vie dont il faut parler quand on envisage le diagnostic de la migraine. En effet, elle demeure un problème de santé sociale majeur, ses récurrences entravant souvent l'activité du sujet et perturbant ses relations sociales et familiales. La tenue d'un agenda permet d'évaluer son impact sur la vie quotidienne du patient et s'avère être un outil essentiel pour repérer les facteurs déclenchants potentiels (le stress, le manque de sommeil etc.) afin de pouvoir les contrôler.

L'évaluation du retentissement fonctionnel de la migraine fait partie intégrante de la prise en charge du patient. La mise en place d'un traitement efficace constitue une renaissance pour le migraineux, il souhaite guérir et espère la disparition totale et définitive de ses crises. Or, cet espoir est impossible à satisfaire en l'état actuel des connaissances. En effet, aujourd'hui aucun médicament ne peut guérir la maladie mais il est possible de mettre en œuvre des traitements de crise et des traitements de fond. Il est donc du devoir du médecin d'aider les patients à ne plus considérer leur maladie comme une fatalité et du devoir du pharmacien de les orienter vers leur médecin pour une prise en charge individualisée. Les objectifs et les limites du traitement devant clairement être expliqués ainsi que la différence entre les traitements existants. C'est ainsi que pourront être diminués l'intensité et la fréquence des crises de ces patients afin d'améliorer leur qualité de vie.

Les méthodes alternatives décrites dans cette thèse trouvent particulièrement leurs places chez les patients en abus médicamenteux, présentant des contre-indications liées à leur état physiologique, pathologique et chez les patients insuffisamment soulagés par les traitements conventionnels. La réponse thérapeutique à ces traitements alternatifs peut être très différente d'un patient à l'autre. Le choix de la méthode se fera donc de façon personnalisée, selon les caractéristiques et les besoins propres des patients. Ces alternatives ne sont donc pas à négliger même si certaines n'ont pas montré d'efficacité.

En tant que pharmacien d'officine, lors de la délivrance d'un traitement antimigraineux il est de notre devoir de veiller à l'absence de toute interaction entre les traitements et l'état pathologique du patient. Notre formation initiale scientifique constitue le meilleur rempart contre ces risques. Le pharmacien se doit de rassurer et de sécuriser ses dispensations afin que les patients aient confiance en leurs traitements. Un important travail est à faire dans l'éducation thérapeutique de ces patients migraineux, afin que ceux-ci consultent puis utilisent leurs traitements correctement et tiennent un agenda de crises si nécessaire. Notre rôle en tant que dernier acteur dans la chaîne de santé, consiste à leur donner tous les conseils indispensables pour le bon déroulement de leur traitement, notamment, les bonnes règles d'hygiène de vie afin de leur assurer une qualité de vie la plus optimale possible.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Lanteri-Minet M, Géraud G. Epidemiology of migraine : French Key descriptive data. *Revue Neurologique*. 2016 ; 172 : 56-8.
- (2) Lévy-Chavagnat D. La migraine, une céphalée primitive particulière. *Actualités pharmaceutique*. 2011 ; 502 : 12-7.
- (3) Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *The Lancet Neurology*. 2008 ; 7 : 354-61.
- (4) Hebting JM, Ferrand G. Migraine. Kinésithérapie de la face, du crâne, du cou. Issy-Les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2015. p 158-64.
- (5) Ammouche M. La Migraine. *Egora*. 2015 ; 76 :18.
- (6) Leroux E. La méthode antimigraine. Paris : J'ai lu ; 2018. 256p.
- (7) La mutuelle générale de l'éducation nationale. La Migraine : connaissances descriptives, traitements et prévention. Paris : INSERM ; 1998. Médecine moléculaire et impacts en santé ; 259987K. 280p.
- (8) Géraud G. Physiopathologie de la migraine. Springer-verlag France. 2010 ; 23 : 126-32.
- (9) Lanteri-Minet M, Valade D et al. Migraine et mal de tête. *Top Santé*. Septembre 2018 ; 336 : 62-9.
- (10) Pouzergues M. La migraine et ses alternatives thérapeutiques [Thèse de doctorat]. Chaumont, France : Université de lorraine faculté de pharmacie ; 2013.
- (11) Ducros A. Génétique de la migraine. *Revue neurologique*. 2013 ; 169 : 360-71.
- (12) Clere N. Prise en charge de la migraine à l'officine. *Actualités pharmaceutique*. 2012 ; 520 : 44-6.
- (13) Lanteri-minet M. Physiopathologie de la céphalée et de la maladie migraineuse.

- La revue du praticien. 2008 ; 58 : 627.
- (14) Henry P. Comment comprendre la maladie migraineuse. Douleur et Analgésie. 2003 ; 4 : 203-07.
- (15) Ferrari MD, Saxena PR. On Serotonin and Migraine : A clinical and pharmacological review. Cephalalgia. 1993 ; 13 : 151-65.
- (16) Créac'h C, Laurent B. Apport de l'imagerie fonctionnelle cérébrale dans la physiopathologie de la migraine. Douleur et Analgésie. 2002 ; 3 : 131-36.
- (17) Géraud G. D'où vient la crise migraineuse ?. Le concours médical. 2012 ; 134 (2) : 107-11.
- (18) Lucas C. La vasodilatation a-t-elle un rôle dans la migraine ? Oui. Revue neurologique. 2014 ; 170 : 487-89.
- (19) Demarquay G. La vasodilatation a-t-elle un rôle dans la migraine ? Non. Revue neurologique. 2014 ; 170 : 490-94.
- (20) Olesen J, Bes A et al. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 ; 38 (1) : 1-211 ;
- (21) Olesen J, Iversen HK et al. Nitric oxide supersensitivity : a possible molecular mechanism of migraine pain. Neuroreport. 1993 ; 4 : 1027-30.
- (22) Russell MB, Olesen J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. Cephalalgia. 1993 ; 13 : 1369-1373.
- (23) Russell MB, Iselius L et al. Investigation of inheritance of migraine by complex segregation analysis. Hum Genet. 1995 ; 96 : 726-730.
- (24) Schurks M. Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. J Headache Pain. 2012 ; 13 : 1-9.




- (25) Mignon MC, Preaubert N et al. Prise en charge diagnostique de la migraine et évaluation du handicap chez l'adulte et chez l'enfant. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. 2002 ; 1 : 1-83.
- (26) Lantéri-Minet M, Lucas C et al. Framig 99. Lettre Neurol. 2000 ; 4 (5) : 5-19.
- (27) Némirovsky B. Parcours de soins : Migraine trois niveaux de soins à opposer au déficit de prise en charge. Le concours médical. 2015 ; 137 (8) : 613-45.
- (28) Bidot S, Biotti D. « Migraine ophtalmique » ou migraine avec aura visuelle. Journal français d'ophtalmologie. 2016 ; 39 : 554-59.
- (29) Fabre N. Formes cliniques de la migraine. In : Fabre N, Valade D, Lantéri-Minet M, Géraud G. Les céphalées en 30 leçons. Paris : Elsevier Masson ; 2015. P 85-106.
- (30) Ducros A. Migraine hémiplégique familiale et sporadique. Encyclopédie orphanet. 2008 ; 1-11.
- (31) Valade D. La migraine chronique. Douleur analg. 2010 ; 23 : 151-58.
- (32) Massiou H. Migraine cataméniale. La revue du praticien médecine générale. 2009 ; 23 (831) : 775-77.
- (33) Fabre N. Migraine et vie génitale. In : Fabre N, Valade D, Lantéri-Minet M, Géraud G. Les céphalées en 30 leçons. Paris : Elsevier Masson ; 2015. p 120-26.
- (34) Lantéri-Minet M. Migraine et hormones sexuelles féminines. La revue du praticien. 2008 ; 58 : 629.
- (35) Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. Neurology. 1975 ; 25 : 239-44.
- (36) Lichten EM, Lichten JB et al. The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine: the depo-estradiol challenge test. Headache. 1996 ; 36 : 367-71.

- (37) Drouet A. Migraine : trois situations où l'IRM médical peut être discutée. Le concours médical. 2013 ; 135 (1) : 56-7.
- (38) Géraud G. Migraine et algies de la face. La revue du praticien. 2011 ; 61 : 237-47.
- (39) Ducros A. Migraine et algies de la face. La revue du praticien. 2006 ; 56 : 2291-301.
- (40) Lantéri-minet M. Algie vasculaire de la face et céphalées apparentées. La revue du praticien médecine générale. 2016 ; 30 (956) : 143-45.
- (41) Roos C. Migraine, névralgies du trijumeau et algie de la face. La revue du praticien. 2018 ; 68 : 339-50.
- (42) Drouet A. Une migraineuse dont la céphalée est devenue chronique depuis un mois. Le concours médical. 2011 ; 133 (6) : 461-63.
- (43) Lantéri-Minet M. Céphalées chroniques quotidiennes : l'automédication en cause. La revue du praticien médecine générale. 2002 ; 16 (583) : 1205-208.
- (44) Lantéri-Minet M. Dossier migraine. Le concours médical. 2012 ; 134 (2) : 101-23.
- (45) Ducros A. Dossier Migraine (I) : Aspects cliniques. La revue du praticien médecine générale. 2005 ; 19 (706-7) : 1139-145.
- (46) Guegan-Massardier E, Lucas C. Migraine et risque vasculaire. Revue neurologique. 2013 ; 169 : 397- 405.
- (47) Roguet I, Desdouets P et al. Vidal 2018 le dictionnaire. Issy-les-moulineaux : vidal, 2018. 3932p.
- (48) Mautrait C, Raoult R. Doses maximales et usuelles à l'officine. Rueil-Malmaison : porphyre, 2011. 135p.
- (49) Nathan F. Atlas des plantes médicinales. Milan : Arnoldo Mandadori, 1978. 242p.

- (50) Roux D, Sciméca D. Précis de phyto-aroma thérapie. Monaco : alpen édition, 2019. 144p.
- (51) Roux D. Les huiles essentielles au quotidien. Monaco : alpen édition, 2014. 88p.
- (52) Masson JL. L'homéopathie de A à Z. Paris : Hachette livre (marabout), 2014. 317p.
- (53) Derbré S, Lamassiaude-Peyramaure S. Prise en charge alternative de la migraine. Actualités pharmaceutiques. 2011 ; 504 : 46-8.

ANNEXES

ANNEXE 1 : LES CÉPHALÉES MIGRAINEUSES : NIVEAUX DE SÉVÉRITÉ (d'après (6))

Niveaux de sévérité	Légère ou fond	Modérée	Sévère
			
Intensité douleur	La douleur est fréquente, voire quotidiennes, et légère. Ne mène pas toujours à une crise.	Intensité augmente.	Douleur sévère.
Symptômes migraineux	Absents ou peu intenses.	Présents.	Sévères.
Activités	Possibles.	Ralenties.	Besoin de se coucher ou de s'isoler.
Traitement	Pas toujours nécessaire de traiter.	Nécessaire.	Nécessaire mais peut échouer.

ANNEXE 2 : TABLEAU COMPARATIF DE LA MIGRAINE, DE LA CÉPHALÉE DE TENSION ÉPISODIQUE ET DE L'ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE (d'après (41))

	MIGRAINE	CEPHALÉE DE TENSION ÉPISODIQUE	ALGIE VASCULAIRE DE LA FACE
SEX RATIO	3F/1H	F=H	1F/5H
DURÉE DES CRISES	4-72 heures	1 heure à 7 jours	15-180 minutes
FRÉQUENCE DES CRISES	Variable, irrégulière	Variable, irrégulière	1 à 8/jour tous les jours
LATÉRALITÉ DE LA DOULEUR	Unilatérale à bascule ou bilatérale	Bilatérale	Strictement unilatérale
TOPOGRAPHIE DE LA DOULEUR	Variable	En casque, bandeau	Orbito-temporale
TYPE DE LA DOULEUR	Pulsatile ou continue	Pression, poids	Broiement arrachement
INTENSITÉ DOULEUREUSE	Modérée à sévère	Faible à modérée	Très sévère
SIGNES DYSAUTONOMIQUES	Possibles	0	Présents
NAUSÉES OU VOMISSEMENTS	Fréquents	0	Possibles
PHOTOPHOBIE PHONOPHOBIE	Fréquents et importants, parfois osmophobie	Absents (ou modérés)	Possibles
CAPACITÉ À POURSUIVRES SES ACTIVITÉS PENDANT LA CRISE	Difficile ou impossible	Conservée, mais plainte importante	Impossible
ACTIVITÉ PHYSIQUE	Aggrave la céphalée (pulsatile ++)	Peut améliorer la céphalée	Agitation motrice typique (lion en cage)

ANNEXE 3 : LES DIX CHOSES À NE PAS DIRE À UN MIGRAINEUX (d'après (6))

1.	Ça m'arrive aussi d'avoir mal à la tête.
2.	Change-toi les idées, ça ira mieux.
3.	Tu devrais arrêter de...manger du chocolat, boire de l'alcool...
4.	Tout est dans la tête.
5.	Ma tante a essayé ce traitement. Tu devrais l'essayer !
6.	Au moins ça ne peut pas tuer.
7.	Ça finira par aller mieux, il suffit d'être patient.
8.	J'aimerais bien pouvoir rester à la maison tout le temps comme toi.
9.	C'est juste que tu ne sais pas gérer le stress.
10.	Peut-être que ce sont tes sinus.

ANNEXE 4 : HEADACHE IMPACT TEST OU SCORE HIT (d'après (44))

Score HIT	Jamais	Rarement	De temps en temps	Très souvent	Tout le temps
Lorsque vous avez des maux de tête, la douleur est-elle intense ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes habituelles, y compris les tâches ménagères, le travail, les études ou les activités avec les autres, est-elle limitée à cause de vos maux de tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous allonger ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Au cours de ces quatre dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) trop fatigué(e) pour travailler ou effectuer vos activités quotidiennes à cause de vos maux de tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Au cours de ces quatre dernières semaines, avez-vous éprouvé un sentiment de « ras-le-bol » ou d'agacement à cause de vos maux de tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Au cours de ces quatre dernières semaines, votre capacité à vous concentrer sur votre travail ou vos activités quotidiennes a-t-elle été limitée à cause de vos maux de tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score total compris entre 36 et 78 = addition des points obtenus pour chaque colonne.	6 points par réponse	8 points par réponse	10 points par réponse	11 points par réponse	13 points par réponse

Le score total est compris entre 36 et 78 :

- **si le score est supérieur ou égal à 60** : les maux de tête ont un impact majeur sur la vie quotidienne, nécessitant de revoir la prise en charge immédiatement. Le traitement de fond de la migraine peut se discuter à partir d'un score de 60 ;
- **si le score est entre 56 et 59** : les maux de tête ont un impact important sur la vie quotidienne, il est nécessaire de réévaluer la prise en charge dans les meilleurs délais ;
- **si le score est entre 50 et 55** : les maux de tête ont un certain impact sur la vie quotidienne, il est conseillé de réévaluer la prise en charge après quelques semaines d'auto surveillance ;
- **si le score est inférieur ou égal à 49** : les maux de tête ont un impact faible sur la vie quotidienne, il n'est pas nécessaire de modifier la prise en charge, des tests d'évaluation seront refaits à intervalles réguliers.

ANNEXE 5 : ÉCHELLE MIDAS (d'après (27))

MIDAS

Durant les trois derniers mois, en raison de vos céphalées/migraines, combien de jours avez-vous manqué le travail ?

nombre de jours : _____

Pendant combien d'autres jours avez-vous eu une productivité de travail réduite de plus de 50 % ?

nombre de jours : _____

Pendant combien de jours n'avez-vous pas pu faire vos activités ménagères habituelles ?

nombre de jours : _____

Pendant combien de jours votre productivité en tâches ménagères a été réduite de plus de 50 % ?

nombre de jours : _____

Pendant combien de jours avez-vous manqué à vos activités familiales, sociales ou de loisirs ?

nombre de jours : _____

Le score global est obtenu par la somme des réponses à chaque question.

L'échelle MIDAS est le plus souvent utilisée au travers de quatre grades :

I : entre 0 et 5 j / II : entre 6 et 10 j / III : entre 11 et 20 j / IV : supérieur à 20 j

Le traitement de fond de la migraine peut se discuter à partir d'un score de 11, c'est-à-dire à partir du grade III

ANNEXE 6 : À CHAQUE TYPE DE DOULEUR SON TRAITEMENT (d'après (9))

Type de douleurs	<i>Crises légères et occasionnelles</i>	<i>Migraine fréquentes</i>	<i>Douleurs sévères et épisodiques</i>
-------------------------	---	----------------------------	--

Pour qui ?	Pour les migraineux qui souffrent de douleurs légères à modérées et donc les crises durent moins de quatre jours par mois.	Pour les patients dont les crises durent plus de quatre jours par mois et ne sont pas contrôlées par les traitements. Et pour ceux dont les crises sont moins sévères, mais surviennent plus de dix jours par mois.	Pour les personnes dont les migraines ne sont pas soulagées par les antalgiques et dont les crises durent moins de quatre jours par mois.
Traitements	Les antalgiques simples peuvent suffire à calmer la douleur : Paracétamol, Aspirine, Ibuprofène.	Un traitement de « fond » préventif peut être nécessaire. Quatre classes de médicaments développées à l'origine pour d'autres troubles, peuvent réduire de moitié le nombre des crises : bétabloquants (propranolol...); antisérotoninergiques (pizotifène...); antiépileptiques (topiramate...); antidépresseurs (amitriptyline...).	Des traitements « de crise » peuvent apporter un soulagement. En plus des antalgiques, il peut y avoir des triptans (comprimés, spray nasal..) efficaces dans 70 à 80% des cas : rizatriptan (Maxalt®), élétriptan (Relpax®), almotriptan (Almogran®)....
Conseils	Contrairement à un mal de tête ordinaire, il faut	Calendrier des crises essentiel pour suivre l'effet	Commencer par un AINS et en cas d'inefficacité au bout de 2-3

commencer le des traitements. Après un heures, prendre un triptan. Si traitement dès le début an, si la situation est après trois crises l'AINS n'agit de la crise. En cas de maitrisée, il est possible de pas, prendre le triptan d'emblée. migraine, les diminuer la dose, voire de Si la crise est particulièrement antalgiques sont l'arrêter. Mais si les crises sévère, associer triptan et nettement moins reviennent il est préférable antalgiques. efficaces si elle est déjà de la reprendre. bien avancée.

Si les crises surviennent plus de deux jours par semaine, il est recommandé de consulter un médecin et de discuter d'un traitement préventif pour en diminuer la fréquence. La prise régulière de traitement de crise risque de détériorer la situation et de générer une céphalée médicamenteuse.

En cas de nausées importantes, prendre des triptans en spray ou en injection sous cutanée. Si un triptan n'est pas efficace ou induit trop d'effets secondaires, ne pas hésiter à en essayer un autre, car l'effet varie d'une personne à l'autre.

ANNEXE 7 : AGENDA DE CRISE DU MIGRAINEUX (d'après (6, 27))

Mois :

Nombre de comprimé(s) par mois :

Profil de crise				Traitement			
Jours	Durée de la migraine (en heures)	Intensité + / ++ / +++	Symptômes associés (N, V, IB, IL)	Facteurs déclenchants	Nom du médicament	Nombre de comprimé(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

ANNEXE 8 : LES QUATRE QUESTIONS DE L'ANAES, EN 2001, ÉVALUANT L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT DE CRISE (d'après (44))

1 Êtes-vous soulagé de manière significative deux heures après la prise ?

2 Ce médicament est-il bien toléré ?

3 Utilisez-vous une seule prise médicamenteuse ?

4 La prise de ce médicament vous permet-elle une reprise normale et rapide de vos activités sociales, familiales, professionnelles ?

- **si le patient répond oui aux quatre questions, il est recommandé de ne pas modifier le traitement ;**
 - **si le patient répond non à au moins une des quatre questions, il est recommandé de prescrire sur la même ordonnance un AINS et un triptan.**
-

ROLLIER, Aude-Emmanuelle

**La migraine chez l'adulte : de la physiopathologie jusqu'aux
traitements**

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

**Université de Picardie Jules Verne
2019**

Mots clés : Migraine chez l'adulte - Système trigémino vasculaire - CGRP - Sérotonine
Dépression corticale envahissante - International Classification of Headache Disorders
Aura - Facteurs déclenchants - Agenda de crise - Traitements de crise - AINS - Triptans -
Dérivés ergotés - Traitements de fond - Gammacore

RÉSUMÉ :

La migraine est une maladie neurologique courante qui touche 8 à 10 millions de personnes en France, préférentiellement les femmes. Il est important de bien différencier les céphalées migraineuses des autres catégories de céphalées classées dans l'International Classification of Headache Disorders. La migraine possède un processus physiopathologique complexe dont les théories se sont succédé au cours de l'histoire. Cette neuropathie se manifeste par des crises entrecoupées d'intervalles d'accalmie qui peuvent être déclenchées par des facteurs de risques. Ces derniers sont responsables de l'abaissement du seuil de migraine entraînant la libération de neuromédiateurs et donc la survenue d'une crise. Cette crise peut provoquer des impacts sociaux et économiques chez le migraineux et parfois des complications. Aujourd'hui, seul l'examen clinique permet de diagnostiquer cette pathologie parmi les différentes catégories de céphalées existantes. C'est en fonction du type de migraine et de la fréquence des crises que le médecin orientera le patient vers un traitement de crise ou de fond voire même vers certaines méthodes alternatives non médicamenteuses. Mais avant tout traitement, le patient migraineux se doit d'avoir une bonne hygiène de vie. Il est donc du devoir du pharmacien, lors de la délivrance, de lui rappeler les différents conseils associés à la migraine.

JURY

Président :

Pr Théodora POPOVICI

Membres :

**Pr Jean-Marc CHILLON
Mr Corentin POUCHAIN**