



**HAL**  
open science

## Prise en charge de la migraine à l'officine

Bilel Kabouh

► **To cite this version:**

Bilel Kabouh. Prise en charge de la migraine à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04093582

**HAL Id: dumas-04093582**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04093582v1>**

Submitted on 10 May 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE  
DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 3 AVRIL 2023

PAR

Mr KABOUH Bilel

Né le 1 JUIN 1994 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

### **TITRE :**

Prise en charge de la migraine à l'officine

### **JURY :**

Président : Dr Philippe PICCERELLE

Membres : Dr Edouard LAMY  
Dr Mouad HAMAMES

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

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER



## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

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

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTO GAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**  
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie  
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint  
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant  
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier  
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant  
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

## Remerciements

À Mr Lamy, merci pour toute l'aide et les conseils que vous m'avez apporté au cours de cette thèse. Merci pour votre implication et l'enseignement que vous m'avez apporté.

À Mr Piccerelle, merci d'avoir accepté de présider ce jury.

À mon ami Mouad, merci de me faire honneur de ta présence au sein de ce jury.

À mes parents, merci pour votre soutien et pour les valeurs que vous m'avez transmises. Je prend aujourd'hui pleinement conscience de tous vos sacrifices, à commencer par votre venue en France. J'espère vous rendre fières.

À mes frères Walid et Wassim et ma soeur Dounia, merci pour votre présence.

À ma famille en Algérie, merci pour le soutien que vous m'apportez.

À Hedi, mon ami d'enfance, si je suis arrivé jusque là c'est aussi grâce à toi.

À Haidy, Tania, Mélissa et Jihanne. Ce lycée Thiers nous a bien rapprochés. Vous êtes la famille que j'ai choisi pour faire partie intégrante de ma vie.

À Adem et Elies, mes amis rencontrés pendant ces études en Pharmacie.

À toute l'équipe de la pharmacie Grand Littoral qui m'a très bien accueillie depuis ma troisième année d'étude en pharmacie et au sein de laquelle j'évolue toujours.

À tous les pharmaciens maîtres de stage que j'ai rencontré dans mon parcours. Merci pour votre accompagnement et la transmission de vos savoirs.

À Sara, ma femme. Tu es le moteur de ma vie et ma source d'épanouissement. Nous avons fondé ensemble une famille qui s'apprête à s'agrandir avec l'arrivée de notre fille.

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



# Sommaire

## Prise en charge de la migraine à l'officine

### Introduction

#### I. La migraine

##### A. Définition

1. Histoire de la migraine
2. Définition contemporaine

##### B. Clinique de la migraine

1. Epidémiologie
2. Symptômes
3. Les différentes formes de migraine
  - a) *Migraine sans aura (MSA)*
  - b) *Migraine avec aura (MAA)*
  - c) *Migraine chronique*
  - d) *Autres formes particulières de migraine*
    - (1) Chez la femme enceinte
    - (2) Chez l'enfant
4. Evolution et impact de la pathologie
  - a) *Évolution de la migraine*
    - (1) L'état de mal migraineux
    - (2) L'aura persistante sans infarctus
    - (3) L'infarctus migraineux
    - (4) La crise épileptique déclenchée par une aura migraineuse
  - b) *Impact de la migraine*

##### C. Physiopathologie

1. Les mécanismes de la migraine
2. Les facteurs déclenchants



## **D. Diagnostic**

1. Un diagnostic clinique
2. Migraine ou céphalée de tension : diagnostic différentiel
3. Autres diagnostics différentiels

## **II. Prise en charge de la migraine**

### **A. Quels patients traiter ?**

### **B. Objectifs de la prise en charge**

### **C. Stratégie de prise en charge**

1. Traitement de la crise de migraine
  - a) *Traitement de la crise*
  - b) *Evaluation du traitement après deux heures*
  - c) *Evaluation de la fréquence des crises*
  - d) *Nouvelles alternatives thérapeutiques*
2. Traitement de fond de la migraine
  - a) *Indication d'un traitement de fond*
  - b) *Mise en route du traitement*
  - c) *Choix du traitement de fond*
  - d) *Crises au décours d'un traitement de fond*
  - e) *Nouvelles alternatives thérapeutiques*

### **D. Cas particuliers de migraine**

1. Migraine chez la femme enceinte ou allaitante
2. Migraine chez l'enfant ou l'adolescent
3. Migraine avec aura
4. Migraine chronique
5. Migraine hémiplégique
6. Céphalées chroniques quotidiennes
7. Migraine cataméniale

## **III. Les traitements de la migraine**

## A. Instauration du traitement de la crise

### 1. AINS

#### a) *Acide acétylsalicylique*

- (1) Mécanisme d'action
- (2) Indication
- (3) Posologie
- (4) Interaction médicamenteuse (IM)
- (5) Contre-indication (CI)
- (6) Effets indésirables (EI)

#### b) *Ibuprofene*

- (1) Mécanisme d'action
- (2) Indication
- (3) Posologie
- (4) Interaction médicamenteuse
- (5) Contre-indication
- (6) Effets indésirables

#### c) *Ketoprofene*

- (1) Mécanisme d'action
- (2) Indication
- (3) Posologie
- (4) Interaction médicamenteuse
- (5) Contre-indication
- (6) Effets indésirables

#### d) *Naproxene*

- (1) Mécanisme d'action
- (2) Indication
- (3) Posologie
- (4) Interaction médicamenteuse
- (5) Contre-indication
- (6) Effets indésirables

### 2. Paracetamol

#### a) *Mécanisme d'action*

#### b) *Indication*

- c) *Posologie*
- d) *Interaction médicamenteuse*
- e) *Contre-indication*
- f) *Effets indésirables*

### 3. Triptan

#### a) *Almotriptan*

- (1) Mécanisme d'action
- (2) Posologie
- (3) Contre-indication
- (4) Effets indésirables

#### b) *Élétriptan*

- (1) Mécanisme d'action
- (2) Posologie
- (3) Contre-indication
- (4) Effets indésirables

#### c) *Frovatriptan*

- (1) Mécanisme d'action
- (2) Posologie
- (3) Contre-indication
- (4) Effets indésirables

#### d) *Naratriptan*

- (1) Mécanisme d'action
- (2) Posologie
- (3) Contre-indication
- (4) Effets indésirables

#### e) *Rizatriptan*

- (1) Mécanisme d'action
- (2) Posologie
- (3) Contre-indication
- (4) Effets indésirables

#### f) *Sumatriptan*

- (1) Mécanisme d'action
- (2) Posologie

(3) Contre-indication

(4) Effets indésirables

g) *Zolmitriptan*

(1) Mécanisme d'action

(2) Posologie

(3) Contre-indication

(4) Effets indésirables

#### 4. Dérivés ergotés

a) *Dihydroergotamine*

(1) Mécanisme d'action

(2) Indication

(3) Posologie

(4) Interaction médicamenteuse

(5) Contre-indication

(6) Effets indésirables

b) *Ergotamine + caféine*

(1) Mécanisme d'action

(2) Indication

(3) Posologie

(4) Interaction médicamenteuse

(5) Contre-indication

(6) Effets indésirables

## **B. Instauration du traitement de fond**

### 1. Béta-bloquant

a) *Propranolol*

(1) Mécanisme d'action

(2) Indication

(3) Posologie

(4) Interaction médicamenteuse

(5) Contre-indication

(6) Effets indésirables

b) *Metoprolol*

(1) Mécanisme d'action

- (2) Indication
- (3) Posologie
- (4) Interaction médicamenteuse
- (5) Contre-indication
- (6) Effets indésirables

## 2. Topiramate

- a) *Mécanisme d'action*
- b) *Indication*
- c) *Posologie*
- d) *Interaction médicamenteuse*
- e) *Contre-indication*
- f) *Effets indésirables*

## 3. Amitriptyline

- a) *Mécanisme d'action*
- b) *Indication*
- c) *Posologie*
- d) *Interaction médicamenteuse*
- e) *Contre-indication*
- f) *Effets indésirables*

## 4. Anticorps monoclonaux anti-CGRP

### a) *Eptinezumab*

- (1) Indication
- (2) Posologie
- (3) Interaction médicamenteuse
- (4) Contre-indication
- (5) Effets indésirables

### b) *Érenumab*

- (1) Indication
- (2) Posologie
- (3) Interaction médicamenteuse
- (4) Contre-indication
- (5) Effets indésirables

c) *Galcanezumab*

- (1) Indication
- (2) Posologie
- (3) Interaction médicamenteuse
- (4) Contre-indication
- (5) Effets indésirables

d) *Fremanezumab*

- (1) Indication
- (2) Posologie
- (3) Interaction médicamenteuse
- (4) Contre-indication
- (5) Effets indésirables

5. Toxine botulinique A

a) *Mécanisme d'action*

b) *Indication*

c) *Posologie*

d) *Interaction médicamenteuse*

e) *Contre-indication*

f) *Effets indésirables*

6. Autres médicaments indiqués dans le traitement de fond

a) *Flunarizine*

- (1) Mécanisme d'action
- (2) Indication
- (3) Posologie
- (4) Interaction médicamenteuse
- (5) Contre-indication
- (6) Effets indésirables

b) *Oxétorone*

- (1) Mécanisme d'action
- (2) Indication
- (3) Posologie
- (4) Interaction médicamenteuse
- (5) Contre-indication

- (6) Effets indésirables
- c) *Pizotifene*
  - (1) Mécanisme d'action
  - (2) Indication
  - (3) Posologie
  - (4) Interaction médicamenteuse
  - (5) Contre-indication
  - (6) Effets indésirables

#### **IV. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge**

##### **A. Informer, conseiller et orienter le patient**

- 1. Les atouts du pharmacien
- 2. Demande spontanée d'antalgiques
- 3. Orientation vers un médecin

##### **B. Prévention des risques liés à l'automédication**

##### **C. Renouvellement du traitement de la crise**

- 1. Prévention de la chronicité
- 2. Éviction des facteurs déclenchants
- 3. Traitements non médicamenteux et conseils du pharmacien
  - a) *Relaxation*
  - b) *Rétrocontrôle (biofeedback)*
  - c) *Thérapies cognitives et comportementales*
  - d) *Autres conseils et mesures hygiéno-diététiques*

##### **D. Renouvellement du traitement de fond**

#### **Conclusion**

#### **Annexes**

#### **Bibliographie**

#### **SERMENT DE GALIEN**

## Introduction

La migraine est une affection chronique au cours de laquelle surviennent des crises de céphalées invalidantes, séparées d'intervalles libres sans douleur. Malgré sa prévalence importante dans la population, cette maladie reste sous-diagnostiquée et parfois mal prise en charge: c'est pour cela que le patient opte souvent pour l'automédication. Cependant, ces comportements sont dangereux car ils augmentent le risque pour certains patients de voir leurs crises migraineuses évoluer vers une céphalée chronique quotidienne dont l'abus médicamenteux est le principal facteur de risque.

Il est important de diagnostiquer cette pathologie qui peut avoir un impact majeur sur la vie sociale et professionnelle des patients, afin d'optimiser leur prise en charge et d'améliorer leur qualité de vie.

Le pharmacien a un rôle majeur à jouer dans l'information du patient sur cette pathologie mal connue. Il a une place centrale pour suivre la consommation médicamenteuse de son patient, que ce soient les spécialités prescrites, mais également les médicaments d'automédication. Le pharmacien doit s'assurer que le patient soit bien informé du risque de céphalées chroniques quotidiennes pouvant survenir d'un abus médicamenteux. Le pharmacien est en première ligne pour déceler une surconsommation de traitements antimigraineux de crise et il doit alors rediriger le patient vers une consultation médicale pour établir le diagnostic de la migraine. Une fois le diagnostic établi, le pharmacien pourra accomplir les nouvelles missions qui lui sont confiées (intervention pharmaceutique, bilan partagé de médication, entretien pharmaceutique) pour améliorer la prise en charge des patients migraineux.

Concernant le traitement de la crise de migraine, la découverte de la classe des triptans a constitué une avancée majeure dans la prise en charge des patients migraineux et a entraîné une vague d'informations et d'études sur cette pathologie.

En ce qui concerne le traitement de fond de la migraine, la tendance actuelle est plutôt une réévaluation des traitements existants et de leur balance bénéfique/risque. Ainsi, plusieurs spécialités ont été retirées du marché au cours de l'année 2013 (47).

Dans un premier temps nous allons essayer de définir la migraine, ses symptômes et ses complications. La deuxième partie se consacrera à la stratégie de prise en charge du patient souffrant de migraine. Pour finir, une troisième partie servira à mettre en avant le rôle du pharmacien à tous les niveaux de la stratégie de prise en charge de la migraine.



# I. La migraine

## A. Définition

### 1. Histoire de la migraine

La migraine est une pathologie qui touche l'Homme depuis la nuit des temps. La douleur a donné lieu à de nombreuses descriptions et tentatives d'élucidation à travers l'histoire. D'un point de vue étymologique, le mot « migraine » provient du latin « hemicrania » et du grec ancien « hemikranion » qui signifie « moitié du crâne » (dictionnaire Larousse).

La migraine est une pathologie dont les premières traces remontent à l'ère babylonienne avec un poème datant de 3000 ans avant J.-C..

Cette pathologie est retrouvée dans les textes de médecine d'anciennes civilisations chinoises ou égyptiennes comme dans le papyrus Ebers qui est un des premiers traités médicaux écrit en 1700 avant J.-C.. Un des premiers traitements observé est la pose d'un crocodile en argile attaché avec une écharpe en laine sur la tête d'une personne pour soulager ses maux de tête « d'origine divine » (1).

Au 5ème siècle avant J.-C., des écoles médicales se développent : c'est l'âge d'or de la médecine. Les Grecs apportent alors de nouveau éclairages sur les pathologies et déclarent qu'elles ont une cause naturelle et non plus surnaturelle. Hippocrate (460 - 377 av. J.-C.), considéré comme le père de la médecine, est l'un des premiers savants à décrire cette pathologie et les auras qui accompagnaient les crises. Il attribue à la migraine un caractère pulsatile, une évolution intermittente par crises, une intensité variable et des douleurs parfois très sévères accompagnées de certains signes digestifs comme des vomissements. Une ébauche de notre définition contemporaine apparaît dans la description de la migraine par Hippocrate.

Au 1er siècle après J.-C., un anatomiste romain nommé Arétée de Cappadoce est le premier à distinguer la migraine des autres céphalées. Il préconise des mesures que l'on qualifierait aujourd'hui d'hygiéno-diététiques comme la pratique d'exercices physiques, la consommation de beaucoup d'eau ou bien l'éviction d'aliments tels que le lait et certains fromages. Comme Hippocrate avant lui, il propose des frictions avec des substances chauffantes ou rafraîchissantes et des préparations à base de vinaigre, de vin ou de poivre. Il pratique et enseigne également la saignée qui est très répandue à cette période.

Un siècle plus tard, la médecine évolue à Rome sous l'influence de Galien (131 - 210 ap. J.-C.) et de ses nombreux ouvrages. En effet, il est le premier à émettre l'hypothèse que l'« hemicranium »

est due à une distension des ventricules et des membranes dans le cerveau. La seconde hypothèse émise par Galien est que la migraine serait due à une altération des humeurs excrémentielles bilieuses (2).

A toutes les époques, la migraine n'aura épargné aucun peuple, ni même les célèbres têtes pensantes comme César, Kant, Napoléon, Freud, Einstein, Marx, Picasso, Darwin, Van Gogh ou encore Stephen King. Les nombreux ouvrages conservés au fil des siècles et les progrès de la médecine nous mènent vers une définition plus contemporaine de la migraine.

## 2. Définition contemporaine

Il existe de nombreuses définitions selon les époques mais leurs imperfections ont conduit à sélectionner des critères diagnostiques de la migraine. Il fut difficile de donner une définition unique et précise de cette pathologie mais l'International Headache Society (IHS) a établi en 1988 une classification permettant de mettre en évidence les caractéristiques générales de la migraine. Afin de pallier la sous-estimation de la migraine, l'IHS a lancé le développement de plusieurs centres spécialisés dans les céphalées. En 2013, le comité de classification de l'IHS a présenté une troisième édition de la Classification Internationale des maux de tête. La migraine appartient au groupe des céphalées primaires avec les céphalées de tension, les névralgies du trijumeau et d'autres céphalées primaires (cf figure 1).

### **Première partie : les céphalées primaires**

1. Migraine
2. Céphalée de tension
3. Céphalées trigémino-autonomiques
4. Autres céphalées primaires

Figure 1: Extrait du sommaire de la traduction française de la 3ème édition de la classification internationale des céphalées (ICHD-3) (3).

La migraine est l'affection la plus courante en neurologie. Il s'agit d'une céphalée primaire à ne pas confondre avec une céphalée de tension.

Dans cette 3ème édition de la classification internationale des céphalées (ICHD-3), il n'existe pas une migraine mais plusieurs types de migraine et les complications qui s'en suivent (cf figure 2).

- 1.1                   Migraine sans aura
- 1.2                   Migraine avec aura
  - 1.2.1                Migraine avec aura typique
    - 1.2.1.1             Aura typique avec céphalée
    - 1.2.1.2             Aura typique sans céphalée
  - 1.2.2                Migraine avec aura du tronc cérébral
  - 1.2.3                Migraine hémiplégique
    - 1.2.3.1             Migraine hémiplégique familiale (MHF)
      - 1.2.3.1.1           Migraine hémiplégique familiale de type 1 (MHF1)
      - 1.2.3.1.2           Migraine hémiplégique familiale de type 2 (MHF2)
      - 1.2.3.1.3           Migraine hémiplégique familiale de type 3 (MHF3)
      - 1.2.3.1.4           Migraine hémiplégique familiale, autres loci
    - 1.2.3.2             Migraine hémiplégique sporadique (MHS)
  - 1.2.4                Migraine rétinienne
- 1.3                   Migraine chronique
- 1.4                   Complications de la migraine
  - 1.4.1                État de mal migraineux
  - 1.4.2                Aura persistante sans infarctus
  - 1.4.3                Infarctus migraineux
  - 1.4.4                Crise épileptique déclenchée par une aura migraineuse
- 1.5                   Migraine probable
  - 1.5.1                Migraine sans aura probable
  - 1.5.2                Migraine avec aura probable
- 1.6                   Syndromes épisodiques pouvant être associés à la migraine
  - 1.6.1                Trouble gastro-intestinal récurrent
    - 1.6.1.1             Syndrome des vomissements cycliques
    - 1.6.1.2             Migraine abdominale
  - 1.6.2                Vertige paroxystique bénin
  - 1.6.3                Torticolis paroxystique bénin

**Figure 2:** Extrait du sommaire de la traduction française de la 3ème édition de la classification internationale des différents types de migraine et leurs complications (ICHD-3) (3).

La migraine est une pathologie chronique à prédominance féminine qui se caractérise par des épisodes répétés (crises de migraine) entre lesquels le patient est asymptomatique. La fréquence des crises est très variable d'un individu à l'autre, pouvant aller de deux ou trois crises par semaine à une ou deux par an. Les crises de migraine peuvent durer jusqu'à trois jours si elles ne sont pas traitées et être très invalidantes pour le patient migraineux. Au cours de son existence, le patient migraineux peut avoir des crises avec des caractéristiques très différentes en termes de durée et d'intensité. Si la crise commence dans la journée, la douleur atteint son pic en deux à quatre heures et elle est aggravée par l'effort. Cette pathologie bénigne peut ainsi altérer la qualité de vie des patients, perturber leurs relations sociales et avoir des répercussions sur les activités professionnelles. La migraine a deux formes principales :

- la migraine sans aura qui est un syndrome clinique caractérisé par des céphalées ayant des caractéristiques spécifiques et des symptômes associés
- la migraine avec aura qui est principalement caractérisée par des symptômes neurologiques focaux transitoires qui précèdent ou accompagnent parfois la céphalée

## B. Clinique de la migraine

### 1. Epidémiologie

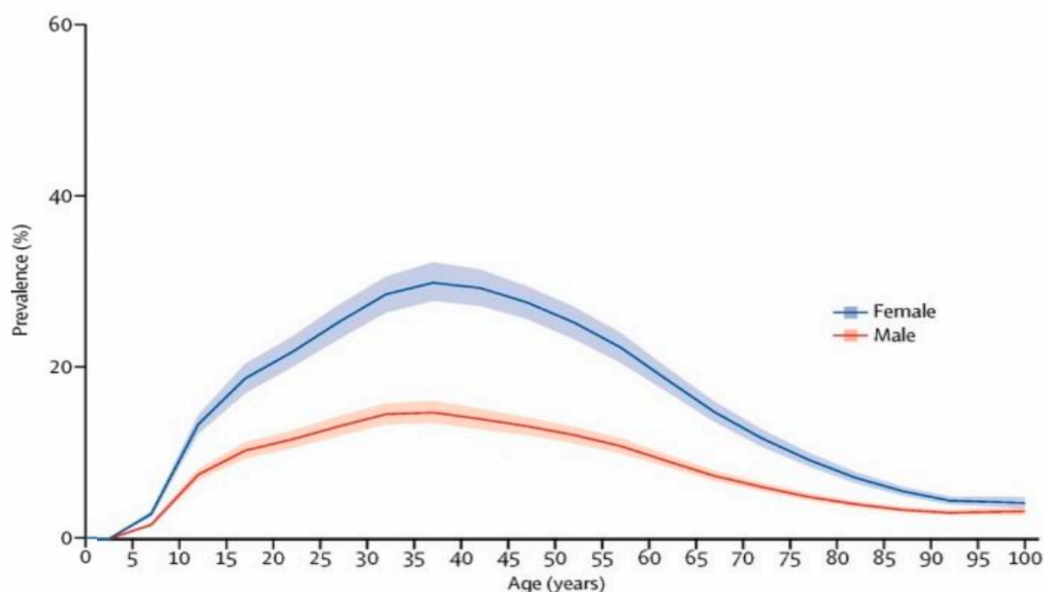


Figure 3: Prévalence mondiale de la migraine en fonction de l'âge et du sexe (4).

Aujourd'hui, la migraine est la troisième maladie la plus répandue dans le monde, elle touche environ 15 % de la population mondiale et concerne 1 milliard de personnes (22). En Europe, les chiffres de 2010 annonçaient une prévalence de 50 millions de personnes atteintes de migraine.

Plusieurs études ont été menées pour évaluer les caractéristiques épidémiologiques de la migraine (5). En France, ces études ont débuté en 1990 avec l'étude du Groupe de recherche interdisciplinaire sur la migraine (GRIM) qui estimaient la prévalence de la migraine de 12%. En France, environ 7 millions de personnes sont atteintes de migraines. C'est une pathologie à prédominance féminine car elle est retrouvée chez trois femmes pour un homme.

La migraine est retrouvée chez environ 5% des enfants et avant la puberté elle atteint plus de garçons que de jeunes filles. De la puberté à la ménopause, les femmes ont une prévalence supérieure à celle des hommes: les hormones progestatives joueraient un rôle majeur dans la survenue de ces migraines. Chez la femme, après la ménopause, la prévalence de la migraine baisse considérablement.

Cette pathologie débute souvent à la puberté et intervient chez les sujets jeunes : 90 % des crises débutent avant 40 ans, avec un pic entre 30 et 39 ans; 26 % des femmes et 9 % des hommes étant affectés dans cette tranche d'âge. L'excitabilité cérébrale décroît avec l'âge et la migraine se raréfie au delà de 65 ans.

Les migraines culminent entre 30 et 50 ans et elles ont été identifiées comme la première cause d'incapacité fonctionnelle chez les moins de 50 ans. Cet aspect de la migraine altère considérablement la qualité de vie de ces patients et des outils comme le questionnaire Migraine Disability Assessment (MIDAS) permettent d'évaluer cet impact (annexe 1).

En plus du calcul de la prévalence, l'épidémiologie a permis de mieux comprendre l'impact fonctionnel induit par la migraine avec une diminution de la productivité qui est supérieure à cinq jours perdus par trimestre pour 35% des migraineux et supérieure à dix jours par trimestre pour plus de 18% des migraineux. Cette perte de productivité est d'autant plus délétère que la migraine culmine chez les personnes entre 25 et 50 ans, qui sont donc professionnellement actives. Il a pu être estimé que la migraine était responsable d'une perte de 15 à 20 millions de jours de travail en France et que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe la migraine parmi les 20 maladies les plus invalidantes.

Un caractère héréditaire est retrouvé : 70% des patients atteints ont des antécédents familiaux de migraine. Ce caractère héréditaire est surtout observé dans les formes de migraine avec aura et il existe une forme héréditaire rare appelée la migraine hémiplégique familiale dont la prévalence est de 1 sur 10 000.

En somme, la migraine est une pathologie sous-diagnostiquée : 30 à 45% des patients traitent leurs céphalées sans savoir que ce sont des migraines. Il s'agit donc d'une affection sous estimée, sous médicalisée, puisque 80% des patients ne consultent pas, et sous traitée car l'automédication représente 50% des traitements utilisés par les patients migraineux. Les données épidémiologiques démontrent que la migraine est une pathologie importante et handicapante dans notre société.

## 2. Symptômes

Concernant la symptomatologie de cette maladie, nous allons prendre en compte les critères définis par l'IHS. Les crises de migraine correspondent à des maux de tête (ou céphalées) qui peuvent survenir à tout moment de la journée, avec une douleur intense unilatérale et pulsatile accompagnée d'autres symptômes comme des nausées, des vomissements ou une gêne à la lumière (photophobie) et/ou au bruit (phonophobie). D'autres symptômes viennent fréquemment s'ajouter à la céphalée, comme des troubles de la concentration, une pâleur du visage et une asthénie. Certains patients décrivent des symptômes au niveau nasal avec une sensation de nez bouché comme lors d'une sinusite ou de nez qui coule comme dans un rhume. D'autres migraineux font part d'un désordre au niveau intestinal avec des douleurs abdominales ou des ballonnements voire une constipation causée par une stase et une dilatation de l'ensemble du tractus gastro-intestinale.

La céphalée est liée à plusieurs composantes : une vasodilatation due à une dégradation rapide de la sérotonine et une inflammation qui serait à l'origine de la douleur. Dans les crises particulièrement longues, des modifications tissulaires peuvent être remarquées : l'artère temporale superficielle peut être sensible au toucher et paraître indurée, et la peau autour de l'artère peut continuer à être douloureuse plusieurs jours après le soulagement du mal de tête.

La douleur migraineuse se retrouve le plus souvent dans la région antérieure au niveau frontal et temporal. Elle commence généralement en région occipitale ou au niveau de la nuque. La céphalée s'installe progressivement à n'importe quel moment de la journée, elle débute fréquemment la nuit ou au petit matin et réveille le patient par un mal de tête important.

L'IHS distingue deux types de migraine : une migraine sans aura qui correspond à environ 80 % des crises et une migraine avec aura (20% des crises). Cette dernière est précédée de signes neurologiques comme des fourmillements ou des troubles essentiellement visuels associant des signes négatifs (perte de la vision ou vision trouble) et des signes positifs (phosphènes se traduisant par des points lumineux ou des formes géométriques) qui sont transitoires.

## 3. Les différentes formes de migraine

### a) *Migraine sans aura (MSA)*

Il s'agit de la migraine la plus commune nommée hemicrania simplex par les scientifiques. Avant la crise, le patient perçoit des signes prémonitoires appelés prodromes. Ces signes peuvent durer d'une heure à vingt-quatre heures. Ils sont annonciateurs d'une migraine et varient en fonction des

patients. Il s'agit d'un syndrome clinique caractérisé par des céphalées et des symptômes associés tels que la somnolence, l'asthénie, la constipation, la sensation de faim, les troubles de l'humeur comme une tendance dépressive ou à l'inverse une euphorie, l'hyperactivité, l'irritabilité, les bâillements répétitifs, la difficulté de concentration ou encore la rigidité nucale. C'est à ce moment-là que commencent l'hypersensibilité sensorielle et les nausées.

Les critères diagnostiques définis par l'ICHD3 sont une référence internationale pour caractériser la migraine sans aura (MSA). La céphalée caractérise les crises de migraines sans aura, elle s'installe de manière progressive et peut durer de 4 à 72 heures en l'absence de traitement (cf figure 5).

### **1.1 Migraine sans aura**

#### **Termes utilisés précédemment :**

Migraine commune ; hemicrania simplex.

#### **Description :**

Céphalée récurrente se manifestant par des crises durant de 4 à 72 heures. Les caractéristiques typiques de la céphalée sont la topographie unilatérale, le type pulsatile, l'intensité modérée ou sévère, l'aggravation par l'activité physique de routine et l'association à des symptômes comme la nausée et/ou la photophobie et la phonophobie.

#### **Critères diagnostiques :**

- A. Au moins cinq crises<sup>1</sup> répondant aux critères B-D
- B. Crises de céphalée durant 4 à 72 heures (sans traitement ou avec un traitement inefficace)<sup>2,3</sup>
- C. Céphalée ayant au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :
  - 1. topographie unilatérale
  - 2. type pulsatile
  - 3. intensité douloureuse modérée ou sévère
  - 4. aggravée par ou entraînant l'évitement de l'activité physique de routine (*par ex.*, marche ou montée des escaliers)
- D. Durant la céphalée, au moins l'un des symptômes suivants :
  - 1. nausées et/ou vomissements
  - 2. photophobie et phonophobie
- E. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

Figure 5: Migraine sans aura (3).

Lorsqu'il n'y a eu qu'une seule crise ou un petit nombre de crises, les migraines peuvent être difficiles à distinguer de céphalées symptomatiques d'allure migraineuse. En outre, la nature des crises débutantes peut être difficile à interpréter. Par conséquent, au moins cinq crises sont nécessaires. Les individus répondant aux critères de la migraine sans aura, mais ayant eu moins de cinq crises, doivent recevoir le diagnostic de la migraine probable sans aura. Lorsque le patient s'endort pendant une crise migraineuse et se réveille soulagé, la durée de la crise est comptabilisée jusqu'à l'heure du réveil. La douleur est soulagée quand le patient se repose, reste immobile et

ferme des yeux. Souvent le patient doit s'allonger et essayer de trouver le sommeil. L'examen clinique et neurologique sont normaux.

## *b) Migraine avec aura (MAA)*

Une aura survient dans 10 à 20% des crises de migraine. La migraine avec aura (MAA) est principalement caractérisée par des symptômes neurologiques transitoires qui précèdent ou accompagnent parfois la céphalée (cf figure 6). L'aura peut être de trois types : visuelle, sensorielle ou aphasique. Elle dure jusqu'à 60 minutes au maximum avant que la céphalée ne survienne. L'aura survient généralement avant la céphalée, mais elle peut débuter après la céphalée ou même continuer pendant la phase céphalalgique. Dans quelques rares cas, l'aura et la céphalée apparaissent au même moment. Certaines personnes peuvent ressentir une aura sans qu'elle ne soit accompagnée de céphalées, c'est une aura isolée.

### **1.2 Migraine avec aura**

#### ***Termes utilisés précédemment:***

Migraine classique; migraine ophtalmique; migraine hémiparhésthésique, migraine hémiparhéthique ou aphasique; migraine accompagnée; migraine compliquée.

#### ***Description:***

Crises récurrentes, durant plusieurs minutes, de symptômes unilatéraux totalement réversibles, visuels, sensitifs ou autres, qui se développent habituellement de façon graduelle et sont généralement suivis par la céphalée et les signes associés de la migraine.

#### ***Critères diagnostiques:***

- A. Au moins deux crises répondant aux critères B et C
- B. Au moins un symptôme entièrement réversible d'aura :
  - 1. visuel
  - 2. sensitif
  - 3. parole et/ou langage
  - 4. moteur
  - 5. tronc cérébral
  - 6. rétinien
- C. Au moins trois des six caractéristiques suivantes :
  - 1. au moins un symptôme d'aura se développe progressivement sur  $\geq 5$  minutes
  - 2. deux ou plusieurs symptômes d'aura surviennent successivement
  - 3. chaque symptôme d'aura dure 5-60 minutes<sup>1</sup>
  - 4. au moins un symptôme d'aura est unilatéral<sup>2</sup>
  - 5. au moins un symptôme d'aura est positif<sup>3</sup>
  - 6. l'aura est accompagnée, ou suivie dans les 60 minutes, d'une céphalée
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

Figure 6: Migraine avec aura (3).



L'aura visuelle est le type le plus fréquent d'aura. Elle survient chez plus de 90% des patients atteints de migraine avec aura lors de certaines crises. Les deux manifestations visuelles les plus fréquentes sont le scotome scintillant et les phosphènes. Les signes visuels peuvent aussi bien être positifs sous forme de flash lumineux et des taches brillantes ou négatifs comme une vision floue voire une amputation du champ visuel (cf figure 7). Les manifestations visuelles se développent avec le temps et peuvent se déplacer dans le champ visuel. Les objets vus peuvent être déformés (métamorphopsie) ou leur taille modifiée (micropsie ou macropsie). Les scintillements et les fourmillements sont des symptômes positifs de l'aura. Lorsque par exemple, trois symptômes se produisent lors d'une aura, la durée maximale acceptable est de 3 fois 60 minutes. Les symptômes moteurs peuvent durer jusqu'à 72 heures.

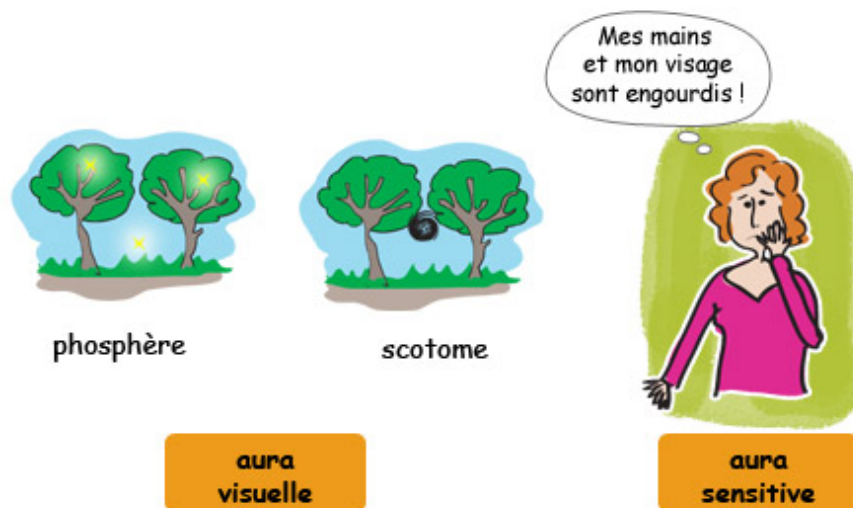


Figure 7: Représentation des signes de l'aura (15).

Les troubles sensitifs apparaissent sous forme de picotement comme par des épingles et des aiguilles se déplaçant lentement du point d'origine pour s'étendre sur une part plus ou moins grande de la main ou du visage et/ou de la langue. Un engourdissement peut se produire mais il peut être un symptôme isolé.

Les troubles de la parole sont moins fréquents. Ils sont exceptionnellement isolés ou accompagnés de troubles visuels et/ou sensitifs. L'aphasie est toujours considérée comme un symptôme unilatéral, la dysarthrie peut l'être ou ne pas l'être.

Les symptômes de l'aura peuvent être multiples. Ils se succèdent généralement dans l'ordre aura visuelle, puis sensitive, puis aphasique mais un ordre inverse ou d'autres ordres ont également été décrits.

### c) *Migraine chronique*

La migraine chronique est retrouvée chez 2% de la population générale. Elle se caractérise par des céphalées durant au moins 15 jours par mois pendant plus de 3 mois avec au minimum 8 jours de migraine (cf figure 8). Elle peut être diagnostiquée soit quand le patient migraineux ne présente pas d'abus médicamenteux, soit à la suite d'un abus médicamenteux lorsque le sevrage n'a pas été suffisant pour revenir à une migraine plus périodique. C'est une céphalée chronique quotidienne primaire.

## 1.3 Migraine chronique

### **Description:**

Céphalée survenant au moins 15 jours par mois depuis plus de 3 mois, ayant les caractéristiques d'une céphalée migraineuse au moins 8 jours par mois.

### **Critères diagnostiques:**

- A. Céphalée (migraineuse ou tensive<sup>1</sup>) au moins 15 jours/mois depuis plus de 3 mois, et répondant aux critères B et C
- B. Survenant chez un patient ayant eu au moins cinq crises répondant aux critères B-D de la 1.1 *Migraine sans aura* et/ou aux critères B et C de la 1.2 *Migraine avec aura*
- C. Au moins 8 jours/mois depuis plus de 3 mois, la céphalée répond à l'un des éléments suivants<sup>2</sup>:
  - 1. critères C et D de la 1.1 *Migraine sans aura*
  - 2. critères B et C de la 1.2 *Migraine avec aura*
  - 3. considérée à son début par le patient comme étant une migraine et soulagée par un triptan ou un dérivé ergoté
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3<sup>3-5</sup>.

Figure 8: Migraine chronique (3).

### d) *Autres formes particulières de migraine*

Il existe plusieurs formes de migraine comme les migraines hémiplégiques ou les migraines rétinienne (8). Nous allons nous concentrer sur les migraines intervenant chez la femme enceinte et chez les enfants.

(1) Chez la femme enceinte

Précédemment, nous avons vu que la migraine est une pathologie à prédominance féminine avec une prévalence maximale vers la trentaine, un âge où le désir et la capacité de grossesse sont répandus. Pourtant, la prévalence des femmes enceintes et migraineuses n'est pas détaillée dans la littérature médicale. Les critères de diagnostic restent les mêmes que chez les adultes en général donc ceux de l'IHS. Cependant, le diagnostic est plus difficile au vu des symptômes similaires survenant chez un migraineux ou une femme en début de grossesse comme les nausées, vomissements et la fatigue. Une imagerie cérébrale pourra être réalisée pour affirmer le diagnostic de la migraine chez une femme enceinte mais il faudra privilégier une imagerie sans injection.

Un impact de la grossesse sur la migraine est observé chez deux tiers des femmes. La migraine s'améliore durant la grossesse avec une diminution de la fréquence des crises surtout chez les patientes migraineuses sans aura voire même une disparition des crises. Cela est due à l'augmentation de la concentration sanguine en œstrogènes durant la grossesse. Cette amélioration se retrouve surtout chez les femmes qui souffrent de migraines cataméniales (migraines survenant au moment des règles) et intervient au premier trimestre de grossesse.

Or, la prise en charge de la migraine peut également avoir un impact sur la grossesse. La migraine ne va pas accroître le risque de complications au cours de la grossesse mais il faut rester vigilant au premier trimestre lors du développement foetal. Certains médicaments sont contre-indiqués avec la grossesse et/ou l'allaitement, nous les verrons au moment de traiter la migraine. Certaines femmes continuent d'avoir des migraines pendant toute la grossesse et pour certaines d'entre elles, il existe même une aggravation des symptômes. Au cours des trois premiers mois, alors que les concentrations en œstrogènes sont les plus importantes, certaines femmes peuvent présenter leur toute première crise de migraine. La plupart du temps c'est une MAA due à cette augmentation du taux d'œstrogènes. Le diagnostic ne doit être posé qu'après avoir éliminé toute autre pathologie. Un premier accès de migraine peut survenir au 3ème trimestre de grossesse ou en post-partum. A ce stade, il faut éliminer le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale ou d'accident ischémique transitoire s'il s'agit d'un premier épisode migraineux.

Suite à l'accouchement, la concentration en œstrogènes chute fortement et peut favoriser l'apparition d'une crise de migraine, y compris chez des femmes qui n'étaient pas diagnostiquées comme migraineuses avant cet épisode.

Pendant l'allaitement, une période sans crise est souvent observée jusqu'au retour de couches. Pour les mamans qui n'allaitent pas, le réapparition des crises risque d'être plus rapide. De plus, les

jeunes mères se plaignent de crises plus fréquentes et plus sévères. Ce changement s'explique par le changement de rythme lié à la naissance de l'enfant avec des réveils nocturnes pour allaiter. Dans ce cas-là, il est recommandé de passer sur un allaitement mixte pour retrouver un sommeil suffisant.

En conclusion, le rôle de la progestérone est mal connu ; à l'inverse, celui des oestrogènes semble plus certain: ces variations de taux seraient liées à l'excitabilité neuronale, la synthèse, la sécrétion et le transport de plusieurs neuromédiateurs impliqués dans la survenue des crises de migraine.

## (2) Chez l'enfant

Dans la population pédiatrique, la prévalence de la migraine est estimée entre 3 et 10% (15).

Des cas de migraine sont retrouvés chez les enfants, autant chez les garçons que chez les filles. Le diagnostic se repose sur les critères de l'IHS comme chez l'adulte. Des examens complémentaires tels que l'imagerie cérébrale seront à envisager face à la difficulté de diagnostiquer de façon étiologique la migraine chez les enfants. Il est recommandé par le centre de la migraine de l'enfant de tenir un agenda des crises afin d'aider l'enfant et sa famille à identifier les facteurs déclenchants pour les éviter, à évaluer l'efficacité des traitements pris et de permettre au médecin d'apprécier la sévérité de la migraine (fréquence, intensité des crises, signes digestifs associés) et son retentissement sur la vie quotidienne (absentéisme scolaire) (15).

Chez les enfants, les crises sont plus courtes (de 2h à 48h) mais elles sont plus invalidantes que chez les adultes. La douleur est bilatérale à l'inverse des adultes. La céphalée de migraine chez l'enfant est surtout localisée au niveau fronto-temporale alors que la céphalée occipitale est plus rare et nécessite une prudence lors du diagnostic. Elle est souvent associée à des troubles digestifs et une pâleur fréquente avec des cernes sous les yeux. Chez les jeunes enfants, il n'y a pas de photophobie ou de phonophobie. Chez l'enfant et l'adolescent, une aura visuelle bilatérale moins typique que chez l'adulte peut être rencontrée. L'aura est plus fréquente chez les enfants mais ils ont du mal à la signaler d'où l'importance de la rechercher lors de l'anamnèse. Pour les enfants, il n'y a pas forcément de céphalée mais d'autres symptômes qui apparaissent sous forme de crises comme des vertiges bénins récurrents, des douleurs abdominales répétées appelées « migraines abdominales » ou encore des vomissements cycliques.

Chez l'adolescent, les symptômes se rapprochent de ceux de l'adulte. La douleur devient unilatérale à la fin de l'adolescence et les crises sont plus fréquentes et plus sévères que chez les moins jeunes (<12 ans).

Nous verrons par la suite les traitements adaptés aux enfants pour soigner leurs migraines.

#### 4. Evolution et impact de la pathologie

##### a) *Évolution de la migraine*

L'évolution de la migraine, tant au cours d'une crise qu'au cours de la vie du patient, est aussi variable qu'imprévisible d'un patient à l'autre. Sans traitement, une crise de migraine dure le plus souvent quelques heures, puis la douleur cesse totalement jusqu'à l'épisode suivant. Chez environ 10 % des personnes la crise dure plus de 2 jours. Une sensation de fatigue et des difficultés de concentration, font suite à l'épisode de migraine. La fréquence des crises de migraine est variable d'une personne à l'autre, de quelques-unes par an à plusieurs par mois.

Les patients ayant moins de 15 jours de céphalées par mois ont une migraine épisodique. Au delà, on parle de migraine chronique. Des migraines fréquentes peuvent conduire la personne à une consommation excessive de médicaments à visée antalgique. Cet abus médicamenteux peut aboutir à la survenue d'une céphalée chronique quotidienne par abus médicamenteux caractérisée par une céphalée présente plus de 15 jours par mois, évoluant depuis plus de 3 mois et d'une durée quotidienne supérieure à 4 heures en l'absence de traitement (12).

Les complications de la migraine sont nombreuses et peuvent être très invalidantes :

##### (1) L'état de mal migraineux

C'est une crise de migraine qui va durer plus de 72 heures sans rémission. La céphalée est ou non continue et peut s'étaler jusqu'à dix jours (cf figure 9). Une déshydratation et des vomissements peuvent être retrouvés. En cas de traitement ou de sommeil, une rémission dans les 12 heures rentre dans le diagnostic de cet état de mal migraineux. Cette complication se retrouve aussi bien dans la MSA ou dans la MAA.

### 1.4.1 État de mal migraineux

#### **Description :**

Crise migraineuse invalidante qui dure plus de 72 heures.

#### **Critères diagnostiques:**

- A. Crise de céphalée répondant aux critères B et C
- B. Survenant chez un patient souffrant de 1.1 *Migraine sans aura* et/ou de 1.2 *Migraine avec aura*, et typique des crises précédentes, sauf pour sa durée et son intensité
- C. Les deux caractéristiques suivantes :
  - 1 sans rémission pendant >72 heures<sup>1</sup>
  - 2. la douleur et/ou les symptômes associés sont invalidants<sup>2</sup>
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

Figure 9: Critères diagnostiques de l'état de mal migraineux (3).

#### (2) L'aura persistante sans infarctus

Elle se rencontre dans la MAA. La migraine est typique des auras précédentes mais un symptôme persiste plus d'une semaine et il est souvent bilatérale (cf figure 10). Or, l'imagerie médicale ne reflète aucun infarctus. Les symptômes de l'aura persistante sont rares. Ils sont souvent bilatéraux et peuvent durer des mois ou des années.

### 1.4.2 Aura persistante sans infarctus

#### **Description :**

Symptômes d'aura qui persistent une semaine ou plus sans infarctus visualisé sur l'imagerie cérébrale.

#### **Critères diagnostiques :**

- A. Aura répondant au critère B
- B. Survenant chez un patient atteint de 1.2 *Migraine avec aura* et qui est typique des auras précédentes sauf qu'un ou plusieurs symptôme(s) d'aura persiste(nt) une semaine ou plus
- C. L'imagerie cérébrale ne montre aucun infarctus
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

Figure 10: Critères diagnostiques de l'aura persistante sans infarctus (3).

### (3) L'infarctus migraïneux

C'est une association entre l'apparition d'un ou plusieurs symptômes de l'aura migraïneuse et l'observation à l'imagerie cérébrale d'une lésion cérébrale ischémique localisée. Il apparaît chez le patient atteint de MAA lors d'une crise migraïneuse où un des symptômes va durer plus de 60 minutes. Il se produit principalement dans la circulation cérébrale postérieure et chez les femmes jeunes. Un AVC ischémique chez une personne migraïneuse peut être un infarctus cérébral d'autre cause coexistant avec une migraïne, un infarctus cérébral d'autre cause se présentant avec des symptômes ressemblant à une migraïne avec aura ou bien, un infarctus cérébral se produisant au cours d'une crise typique de migraïne avec aura. Seul le dernier cas répond aux critères de l'infarctus migraïneux (cf figure 11).

#### **1.4.3 Infarctus migraïneux**

##### ***Description :***

Un ou plusieurs symptômes d'aura migraïneuse survenant en association avec une lésion cérébrale ischémique dans un territoire correspondant, visualisée par l'imagerie cérébrale, apparu(s) au cours d'une crise typique de migraïne avec aura.

##### ***Critères diagnostiques :***

- A. Crise de migraïne répondant aux critères B et C
- B. Survenant chez un patient atteint de 1.2 *Migraïne avec aura* et qui est typique des auras précédentes sauf qu'un ou plusieurs symptôme(s) d'aura persiste(nt) plus de 60 minutes<sup>1</sup>
- C. Neuro-imagerie démontrant un infarctus cérébral dans une zone pertinente
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

Figure 11: Critères diagnostiques de l'infarctus migraïneux (3).

### (4) La crise épileptique déclenchée par une aura migraïneuse

Elle survient pendant ou dans l'heure qui suit une crise de migraïne avec aura. Cette complication s'appelle aussi une « migralepsie ». La migraïne et l'épilepsie sont des exemples prototypiques de troubles cérébraux paroxystiques. Alors que des céphalées d'allure migraïneuse sont assez fréquentes chez le patient épileptique en phase, il peut parfois arriver qu'une crise épileptique survienne pendant ou après une crise migraïneuse. Ce phénomène, parfois appelé migralepsie, est un événement rare, décrit chez des patients atteints de migraïne avec aura (cf figure 12).



#### **1.4.4 Crise épileptique déclenchée par une aura migraineuse**

##### ***Description :***

Crise épileptique déclenchée par une migraine avec aura.

##### ***Critères diagnostiques :***

- A. Crise épileptique répondant aux critères diagnostiques de l'un des types de crise épileptique et le critère B ci-dessous
- B. Survenant chez un patient atteint de 1.2 *Migraine avec aura*, pendant ou dans l'heure qui suit une crise de migraine avec aura
- C. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

Figure 12: Critères diagnostiques de la crise épileptique déclenchée par une aura migraineuse (3).

##### *b) Impact de la migraine*

Selon l'OMS, les céphalées primaires sont sous-estimées, peu reconnues et insuffisamment traitées partout dans le monde. La migraine est la maladie neurologique la plus invalidante et entraîne plus de handicap que toutes les autres maladies neurologiques réunies. Ce handicap est invisible et souvent méconnu.

La migraine a été classée comme la troisième cause d'invalidité dans le monde chez les hommes et les femmes de moins de 50 ans. Les céphalées primaires ont un impact individuel et sociétal important causé par la douleur, mais aussi le handicap induit, la diminution de la qualité de vie et des coûts directs (liés aux soins) ou indirects (liés à l'absentéisme).

Les symptômes de la migraine rendent pénible toute activité et obligent souvent les patients à s'allonger dans le noir. En dehors des crises, le patient migraineux évite les situations déclenchantes ainsi que les facteurs favorisants qu'il a identifiés. Ces conduites d'évitements altèrent sa qualité de vie (soirée chez des amis gâchée, spectacle annulé). La migraine a des conséquences socio-économiques importantes (arrêt de travail, diminution de la productivité professionnelle). Les conséquences varient généralement en fonction de l'intensité de la douleur, de la durée et de la fréquence des crises et des vomissements associés (14).

Dans le monde, moins de la moitié des personnes atteintes de céphalées reçoit un diagnostic précis et un traitement adéquat. Il existe pour cela des outils et des questionnaires comme le HIT-6 (Annexe 2) pour évaluer l'impact de la migraine sur la vie des patients. Cela nous permet de comprendre à quel point la qualité de vie des patients est altérée que ce soit pendant les crises et également en dehors des crises quand le patient adopte un comportement d'évitement. Cela se traduit par un taux élevé d'absentéisme et une baisse de productivité.



En France, la migraine cause environ 20 millions de journées de travail perdues et près de 3 milliards d'euros par an en terme de dépense de santé (33).

## C. Physiopathologie

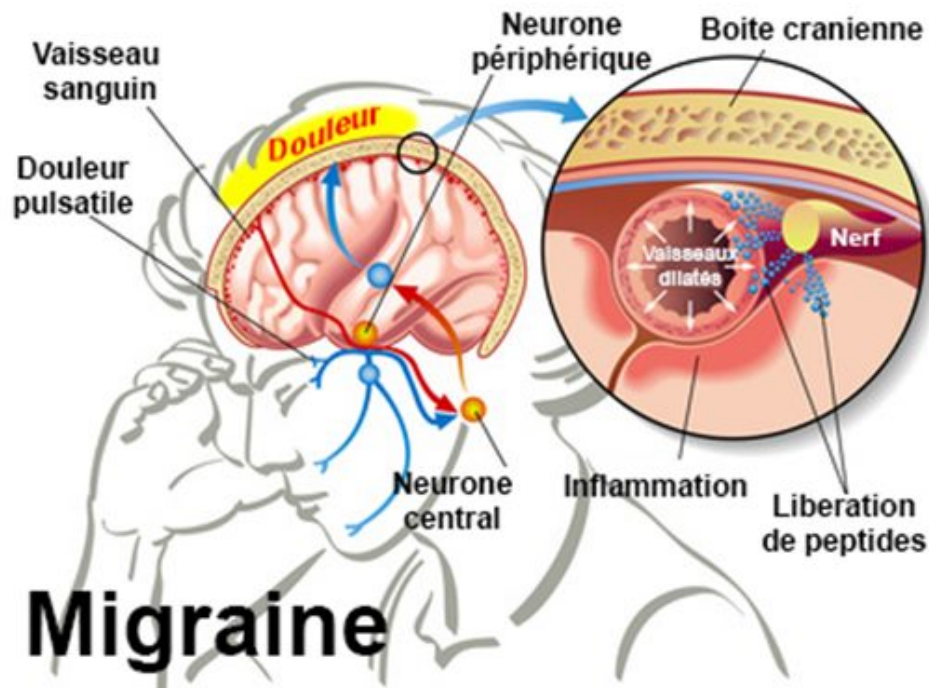


Figure 13: Mécanisme et origine de la migraine (40).

### 1. Les mécanismes de la migraine

Les mécanismes de la migraine commencent à être bien connus même s'il reste encore de nombreuses questions en suspens.

Une vingtaine de gènes serait impliqués dans la migraine, c'est donc une maladie génétique.

La douleur migraineuse est maintenant considérée comme secondaire à l'activation du système trigémino-vasculaire (STV) qui est un système assurant le tonus neuro-vasculaire. Ces fibres sensibles cheminent dans la première branche du nerf trijumeau ( $V_1$ ) et innervent les artères et les veines méningées situées sur la surface du cortex. Leur principal médiateur est le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). Sa libération provoque autour des vaisseaux une inflammation stérile avec vasodilatation, une extravasation des protéines plasmatiques, une dégranulation des mastocytes et une activation des plaquettes, ce qui libère dans le sang veineux cérébral du patient migraineux en crise une quantité importante de sérotonine (28) (cf figure 14).

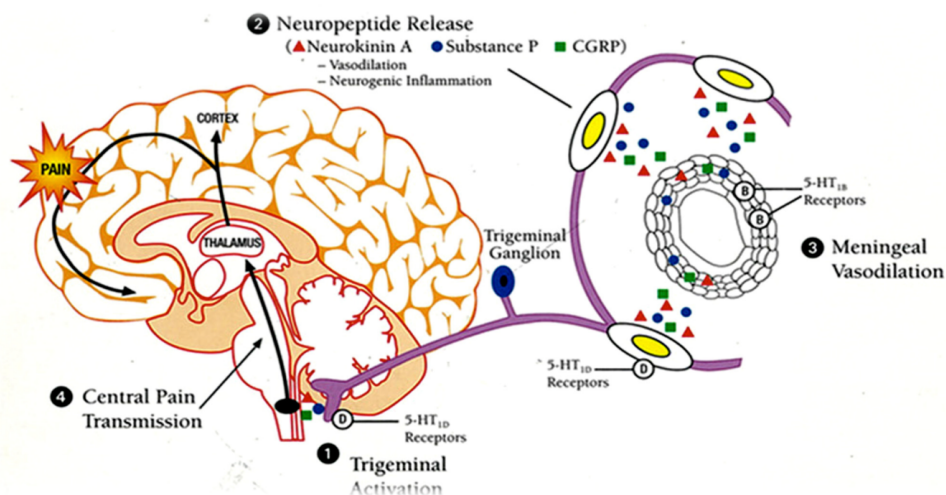


Figure 14: Physiopathologie de la migraine (20).

Au cours de la crise migraineuse, ce système s'active anormalement et est responsable d'une inflammation et d'une vasodilatation des méninges qui enveloppent le cerveau. Cette vasodilatation est responsable de la douleur. Il s'agit donc d'un phénomène neuro-vasculaire. Le neuromédiateur principal impliqué dans la physiopathologie de la migraine est la sérotonine. Le point de départ des crises de migraine est la libération de façon excessive de cette sérotonine. La sérotonine va agir sur des capteurs situés sur la paroi des vaisseaux sanguins. Cette stimulation provoque une contraction vasculaire responsable des signes avant-coureurs de la crise (troubles visuels, fourmillements, nausées, vomissements). L'organisme réagit à cette stimulation en provoquant une dilatation réactionnelle responsable de la douleur proprement dite. Celle-ci est pulsatile, accentuée par le bruit et la lumière. La dilatation s'estompe en moyenne au bout de 24 à 48 heures signant la fin de la crise.

Le glutamate, un autre neurotransmetteur, se retrouve en excès chez les patients migraineux. Il est à l'origine de l'excitabilité anormale du cortex cérébrale. La répétition des crises qui caractérise la maladie migraineuse résulte d'un défaut de l'excitabilité cérébrale qui est d'origine génétique et qui rend le patient migraineux plus vulnérable à de multiples facteurs déclenchants qui se caractérisent par un changement d'état (variation émotionnelle, variation de l'activité physique, variation du volume de sommeil ou encore la chute en estrogènes expliquant la crise survenant au moment des menstruations).

La migraine est qualifiée de « bénigne » car elle ne cause pas de déficit neurologique persistant, mais elle entraîne un handicap très significatif qui est invisible.

En somme, la maladie migraineuse est une pathologie neurovasculaire, héréditaire, favorisée par des facteurs déclenchants et à prédominance féminine.

C'est une pathologie paroxystique et cyclique avec cinq phases : prodromes, aura, céphalée, postdromes et phase interictale (cf figure 15).

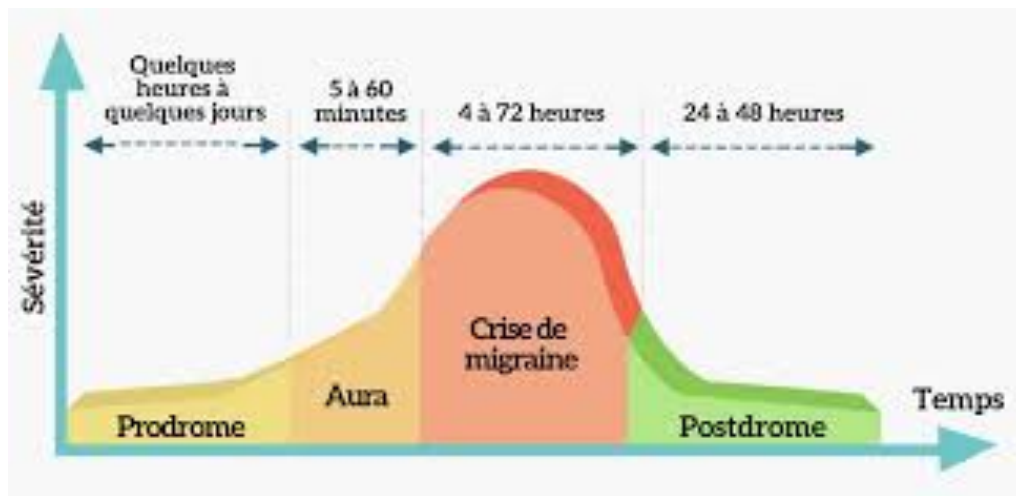


Figure 15: Les phases de la migraine (41).

Quelques heures à quelques jours avant la céphalée, les symptômes prodromiques apparaissent. Ils se manifestent sous la forme d'une asthénie, d'une euphorie, d'une irritabilité, d'une faim irrésistible (fringales), de bâillements excessives, d'une vision floue ou bien d'une raideur de la nuque. La phase du prodrome comprend une hyperactivité hypothalamique et une dysfonction du système nerveux végétatif.

Chez environ 20% des patients migraineux, une aura va se manifester et peut durer jusqu'à une heure avant la céphalée. L'aura migraineuse se traduit par des troubles visuels, sensitifs ou du langage. L'aura est provoquée par une dépression corticale envahissante (DCE) qui survient à la suite d'une exposition à certains stimuli. Ce phénomène est observable par imagerie fonctionnelle au cours de crises de migraine avec aura spontanée. La DCE est un dysfonctionnement transitoire du cortex cérébral avec une lente dépolarisation du cortex occipital vers ses régions antérieures. La DCE est accompagnée d'un ralentissement de l'activité neuronale provoquant une perturbation des gradients ioniques, une libération de glutamate en excès ainsi que des variations du débit sanguin cérébral. C'est l'hypoperfusion cérébrale qui expliquerait l'apparition de ces troubles visuels, sensitifs, du langage ou bien moteurs.

La céphalée migraineuse est quant à elle secondaire à la dilatation et l'inflammation des vaisseaux cérébraux, notamment ceux des méninges à la surface du cerveau. Ces modifications sont provoquées par l'activation anormale du système trigéminovasculaire, qui innervent les vaisseaux méningés et provoque une stimulation nerveuse via la libération de CGRP, des neuropeptides

« messagers de la douleur ». Il existe par ailleurs une activation anormale de neurones dans le tronc cérébral et l'hypothalamus, qui contribue au déclenchement, à l'amplification et/ou à la persistance du message douloureux (22).

La céphalée s'installe progressivement et peut durer entre 4 et 72 heures. Elle est caractérisée par des douleurs localisées pulsatiles, unilatérales, aggravées par l'effort physique normal, l'exposition à la lumière et au bruit, et améliorées par le repos dans une pièce plongée dans l'obscurité et le silence. La céphalée s'accompagne de photophobie et de phonophobie, mais également très souvent de symptômes digestifs comme des nausées et/ou des vomissements.

Lors des post-dromes, après la fin de la céphalée, l'homéostasie cérébrale est rétablie progressivement. Cependant, des symptômes postdromiques peuvent perdurer de quelques heures jusqu'à 48 heures après la céphalée. Ils se manifestent sous la forme d'une raideur nucale, d'une fatigue ou bien d'une difficulté de concentration.

La période interictale a une durée variable selon l'efficacité des systèmes de contrôle du réflexe trigémino-vasculaire et des voies de la nociception. Elle peut s'accompagner dans la migraine sévère ou la migraine chronique d'une hypersensibilité sensorielle (photophobie, phonophobie) et d'une allodynie cutanée permanente qui s'aggravent durant les prodromes et culminent lors de la céphalée.

## 2. Les facteurs déclenchants

Au-delà de ces événements physiopathologiques, il y a des facteurs environnementaux qui interviennent dans la survenue de la migraine. La migraine est exacerbée par la consommation de certains aliments comme le vin rouge, le café ou bien le chocolat en grande quantité ou encore par le saut d'un repas. Un repas trop riche peut être également un facteur déclenchant. En effet, les grandes quantités de lipides retrouvées dans le sang sont de grands déclencheurs de migraine.

D'autres facteurs comme le manque de sommeil, le changement de rythme dans les habitudes d'un patient (surmenage, relâchement, effort physique inhabituellement intense), les variations météorologiques, le stress, une exposition sensorielle (lumière ou odeurs fortes), les variations hormonales lors des menstruations par exemple ont une influence sur la migraine.

Les variations des taux d'œstrogènes sont un puissant facteur déclenchant de la migraine. De nombreuses femmes débutent leur migraine au moment des premières règles, ont des crises sévères lors des règles (migraines menstruelles) et une aggravation à la ménopause. Les contraceptifs oraux

et les autres hormonothérapies peuvent parfois déclencher ou aggraver une migraine, et sont associés au risque d'accident vasculaire cérébral chez des femmes souffrant de migraine avec aura. D'après une étude française réalisée chez des enfants sur la fréquence de la migraine, les facteurs déclenchants étaient la chaleur, la luminosité, le bruit, la contrariété, la charge scolaire, le sport (15). Ces facteurs déclenchants varient d'une personne à l'autre, sont inconstants chez le même individu, sont parfois associés et peuvent changer au cours de la vie.

## D. Diagnostic

### 1. Un diagnostic clinique

<b>Migraine sans aura (ex-commune)</b>	<b>Migraine avec aura (ex-accompagnée)</b>
<p><b>A.</b> Au moins 5 crises répondant aux critères B à D.</p> <p><b>B.</b> Crises de céphalées de 4 à 72 heures (sans traitement).</p> <p><b>C.</b> Céphalées ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes : unilatérales, pulsatiles, modérées ou sévères, aggravées par les activités physiques de routine.</p> <p><b>D.</b> Durant les céphalées, au moins l'un des signes suivants : nausée et/ou vomissement, photophobie et phonophobie.</p> <p><b>E.</b> Examen clinique normal entre les crises.</p>	<p><b>A.</b> Au moins 2 crises répondant au critère B.</p> <p><b>B.</b> Au moins 3 des 4 caractéristiques suivantes : 1 ou plusieurs symptômes de l'aura totalement réversibles, développement progressif du symptôme de l'aura sur plus de 4 minutes, durée de chaque symptôme de l'aura n'excédant pas 60 minutes, intervalle libre de moins de 60 minutes entre l'aura et la céphalée.</p> <p><b>C.</b> Examen clinique normal entre les crises.</p>

Tableau 1: Diagnostic de la migraine (42).

Le diagnostic de migraine repose sur un trépied clinique : évolution par crises séparées par des intervalles libres de toute douleur, caractéristiques sémiologiques propres, examen clinique normal entre les crises (42).

D'après le Vidal Recos, il est recommandé d'utiliser les critères diagnostiques de l'International Headache Society (IHS).

L' IHS a défini des critères caractéristiques qui décrivent toutes les céphalées dont la migraine fait partie. En 2013, une troisième édition de la classification internationale des céphalées (ICHD-3) a vu le jour afin de définir plus précisément les caractéristiques de chaque type de céphalée.

Dès lors que les critères diagnostiques de la migraine définis par la ICHD-3 sont présents et que l'examen clinique est normal, il n'est pas nécessaire de réaliser d'examen complémentaires pour porter le diagnostic de migraine. Ainsi les imageries médicales ou les prélèvements biologiques ne sont pas nécessaires pour poser le diagnostic de la migraine.

La migraine chronique est définie par une douleur migraineuse existant plus de 15 jours par mois pendant 3 mois. Pour obtenir un nombre précis de jours de maux de tête par mois, l'IHS et le docteur Olivia Begasse de Dhaem recommandent de poser deux questions aux patients migraineux:

- combien de jour par mois avez vous mal à la tête ?
- combien de jour par mois n'avez vous aucun mal à la tête ?

Ces deux questions aident à capturer tous les jours de maux de tête pour un diagnostic précis car les patients ne comptent souvent que les jours de crises les plus sévères au lieu de tous les jours où ils ont les symptômes de migraine. Cela améliorera le diagnostic et donc le traitement de la migraine chronique qui est la forme la plus grave et la plus invalidante de la migraine (36).

## 2. Migraine ou céphalée de tension : diagnostic différentiel

	<b>Migraine</b>	<b>Céphalée de Tension</b>
<b>Durée</b>	Crise de 4 à 72 heures	De 30 minutes à 7 jours
<b>Caractéristiques de la douleur</b> (au moins 2 critères)	Unilatérale Pulsatile D'intensité modérée à sévère (empêche l'activité normale) Aggravée par le mouvement	Bilatérale Constrictive D'intensité légère à modérée (permet l'activité normale) Non aggravée par le mouvement
<b>Symptômes associés</b> (au moins 1)	Nausées et/ou vomissements Nette intolérance à la lumière et au bruit	Pas de nausées ni de vomissements Légère intolérance à la lumière et au bruit
<b>Condition nécessaire</b>	Examen neurologique normal	Examen neurologique normal

Tableau 2: Diagnostic différentiel : Migraine et Céphalée de tension (43).

Ce sont toutes les deux des pathologies appartenant à la classe des céphalées primaires qui sont définies par la ICHD-3. Il faut faire une distinction entre la migraine et la céphalée de tension qui sont deux pathologies souvent confondues alors qu'elles sont complètement différentes. Malheureusement, les patients ne font pas de différence alors que ce sont deux pathologies avec des causes, des traitements et des prises en charges bien distinctes.

La céphalée de tension est épisodique ou parfois chronique (elle dure plus de 15 jours par mois), débute souvent à l'adolescence et concerne 3 femmes pour 2 hommes. La douleur d'une céphalée de tension donne l'impression d'avoir un gros élastique qui serre tout autour du crâne alors que la douleur de la migraine est hémicrânique et pulsatile. Au niveau de l'intensité de cette douleur, une douleur légère à modérée pour la céphalée de tension est observée tandis que la douleur migraineuse est décrite comme modérée à sévère et altère le mode de vie du patient. La céphalée de tension, elle, n'affecte pas la qualité de vie du patient.

Dans la migraine, les symptômes habituels sont retrouvés tels que la photophobie et la phonophobie, des maux de ventre, des nausées et des vomissements qui sont tous absents dans la céphalée de tension.

La douleur migraineuse dure 4 à 72 heures alors que la douleur de la céphalée de tension peut durer jusqu'à une semaine.

Les causes de la céphalée de tension sont nombreuses :

- la fatigue
- le temps passé devant un écran
- la faim
- le sevrage de caféine
- certains médicaments
- l'anxiété

Le traitement principal de la céphalée de tension est le repos. Pour la migraine, il en existe plusieurs que nous verrons par la suite.

Chez certaines personnes, ces deux types de céphalée primaire sont associés.



### 3. Autres diagnostics différentiels

	<b>Migraine</b>	<b>Algie vasculaire de la face</b>
<b>Sex ratio</b>	1 homme pour 3 femmes	1 femme pour 5 hommes
<b>Siège</b>	<b>Unilatéral</b>	<b>Strictement unilatéral, sous orbitaire ou retro orbitaire</b>
<b>Durée</b>	4 à 72heures	15 à 180 minutes
<b>Signés d'accompagnement</b>	<b>Photophobie et/ou phonophobie</b>	Possible
<b>Intensité</b>	Modérée à sévère	<b>Sévère à très sévère</b>
<b>Type</b>	Pulsatile le plus souvent	Broiement / Arrachement
<b>Impact de l'effort physique</b>	<b>Aggravation</b>	Aucune activité physique possible

Tableau 3: Diagnostic différentiel: Migraine et Algie vasculaire de la face (20).

La migraine est aussi confondue avec d'autres types de céphalée comme l'algie vasculaire de la face (Céphalée Trigémino-Autonomique). L'algie vasculaire de la face est une maladie vasculaire avec vasodilatation aiguë des branches d'une artère carotide interne et libération de neurotransmetteurs. Le mécanisme exact est méconnu. Distincte de la migraine, elle en est un diagnostic différentiel, parfois difficile à établir. Elle touche 5 hommes pour une femme. La crise douloureuse unilatérale s'installe en quelques minutes. La douleur est centrée sur un œil et elle est très intense, décrite « comme un fer rouge enfoncé dans l'œil ». Elle peut diffuser à la moitié du visage, voire au cou, à l'épaule. L'œil est rouge, en myosis, larmoyant. Il n'y a que rarement des signes d'accompagnement comme les nausées ou les vomissements. La durée de la crise varie de 15 minutes à 3 heures. La crise est rarement isolée. Le plus souvent, elle se répète au bout de quelques heures ou le lendemain à la même heure. L'implication d'un processus chronobiologique est notable. Dans les formes sévères, les crises sont multiples (jusqu'à 7 fois par 24 heures) et quotidiennes. La poussée (ou salve) peut durer de 1 à 3 mois. Puis les crises cessent mais réapparaissent après un



intervalle libre de plusieurs mois à plusieurs années. Les périodes de rechutes sont souvent à date fixe dans l'année. L'évolution à long terme est variable. Le retentissement sur la qualité de vie familiale, sociale et professionnelle est évidemment majeur. Cette maladie est vécue comme un handicap (42).

La migraine se confond également avec l'hémicranie paroxystique, la crise d'allure névralgique unilatérale de courte durée ou l'hemicrania continua. Ces pathologies sont aussi définies par la ICHD-3.

Avant d'entamer une éventuelle prise en charge, les professionnels de santé doivent absolument établir le diagnostic de la migraine en suivant les critères de l'ICHD-3 afin d'éliminer tous les autres diagnostics différentiels possibles.

## **II. Prise en charge de la migraine**

### **A. Quels patients traiter ?**

Il existe deux types de traitements de la migraine:

- le traitement de la crise
- le traitement de fond

Le traitement de la crise s'adresse à tous les patients présentant un diagnostic de migraine avec ou sans aura établi suivant les critères diagnostiques définis par l'ICHD-3. La prise du traitement doit se faire au moment des crises et ne doit pas être fréquente car il y a un risque d'effets indésirables et un risque de survenue d'une accoutumance avec installation d'une céphalée récurrente. La céphalée récurrente est une véritable toxicomanie imposant le sevrage qui s'accompagne souvent d'un effet rebond des céphalées. L'effet rebond est quasiment constant lorsqu'il y a un vrai abus de prise de médicaments comme les triptans par exemple. C'est pour cela qu'il y a eu le développement du traitement de fond pour diminuer le nombre de prise de triptans.

Le traitement de fond va quant à lui s'adresser aux patients atteints de migraine dont les crises sont plus fréquentes et plus handicapantes. La mise en place d'un traitement de fond se fera en fonction de la fréquence et de l'intensité des crises, du handicap causé en termes de qualité de vie mais également afin de pallier un risque éventuel d'abus de prise des médicaments traitant la crise de migraine (42). En cas de crises très fréquentes (au moins deux par mois), longues, intenses, mal soulagées par un traitement de crise optimal, ou encore lorsque des traitements de crise doivent être utilisés plus de 8 jours par mois depuis plus de trois mois, il est nécessaire d'envisager un traitement de fond (22). C'est un traitement à instaurer de manière progressive et son arrêt doit être progressif aussi.

### **B. Objectifs de la prise en charge**

La meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de la migraine et de ces différentes formes a permis le développement d'un arsenal thérapeutique qui permet de contrôler au moins 7 crises sur 10 et d'améliorer en moyenne au moins 2 patients migraineux sur 3. Cet arsenal concerne d'abord la crise qui doit être traitée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou des triptans qui sont des vasoconstricteurs. Cet arsenal concerne également le terrain migraineux et vise par

l'utilisation de médicaments appartenant à diverses classes pharmacologiques (des anti-hypertenseurs, un anti-épileptique, des anti-sérotoninergiques ou encore des antidépresseurs) à augmenter le seuil migraineux du sujet et à le rendre moins vulnérable aux facteurs déclenchants. L'objectif de la prise en charge sera dans un premier lieu de traiter la crise en diminuant la symptomatologie et sa durée, ensuite il sera de faire diminuer la fréquence et la sévérité des crises.

Le traitement de la crise a pour objectif la disparition de la céphalée et des symptômes associés. Compte tenu des mécanismes supportant la douleur migraineuse, le traitement de la crise sans aura repose essentiellement sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui diminuent l'inflammation des vaisseaux méningés ou les triptans qui sont des médicaments vasoconstricteurs qui réduisent le calibre de ces vaisseaux dilatés au cours de la crise.

Le traitement de fond a lui pour objectif la diminution de la fréquence et/ou de la sévérité des crises, ainsi que la prévention d'un abus médicamenteux. L'objectif de ce traitement dit prophylactique est d'augmenter le seuil de déclenchement des crises afin d'en réduire la fréquence (l'objectif est généralement de réduire cette dernière d'au moins 50 %). En aucun cas il ne s'agit d'un traitement curateur (36).

De façon générale, une crise de migraine se résout spontanément. La médecine est impuissante à guérir la migraine définitivement, mais elle peut souvent soulager le patient et améliorer sa qualité de vie. Un traitement approprié et une bonne observance permettent d'atténuer la douleur et d'espacer les crises.

## C. Stratégie de prise en charge

### 1. Traitement de la crise de migraine



Figure 16: Prise en charge de la crise de migraine (42).

### a) *Traitement de la crise*

Il doit être le plus précoce possible.

Souvent utilisé en automédication, le paracétamol est bien moins efficace que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les triptans, bien qu'il puisse avoir un intérêt sur les crises les moins intenses. Les antalgiques opiacés ne doivent pas être utilisés en raison du risque de surconsommation qui entraîne après quelques mois une céphalée chronique par abus médicamenteux (22).

Selon l'intensité de la crise et l'efficacité des médicaments lors des crises antérieures, en fonction du patient, il peut être :

- soit non spécifique (AINS dont aspirine ou paracétamol seul) en cas de crise légère à modérée
- soit spécifique par triptan ou dihydroergotamine en spray en cas de crise sévère d'emblée ou résistant aux AINS. Le tartrate d'ergotamine peut être utilisé en dernière intention en cas d'échec caractérisé des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou des triptans

L'association d'un triptan et d'un AINS peut être utile chez un patient dont les crises ne sont pas soulagées par un triptan seul. Mais quelle que soit l'option, il ne faut pas dépasser 8 jours de traitement par mois pour éviter le risque de céphalées induites par une surconsommation médicamenteuse (22).

Les triptans sont des traitements spécifiques de la céphalée migraineuse. Il s'agit d'agonistes sérotoninergiques qui agissent sur le système trigéminovasculaire. Ils sont le plus souvent bien tolérés (22).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués chez les migraineux ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal et à utiliser avec prudence chez les migraineux ayant des antécédents de maladie rénale. Les triptans sont contre-indiqués chez les migraineux ayant des antécédents vasculaires (infarctus, hypertension artérielle non ou mal traitée, accident vasculaire cérébral)(36).

Pour la crise avec aura, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont souvent proposés au début de l'aura en gardant les triptans si la céphalée survient ultérieurement (36).

En cas de crise avec aura, il est recommandé d'attendre le début de la céphalée pour utiliser les triptans ou les dérivés ergotés (42).

Au début de la pandémie, la SFEMC avait déconseillé l'usage d'AINS pour traiter les crises de migraine par crainte d'une potentielle aggravation de l'infection à COVID-19 par ces traitements. De très larges études ont depuis montré que la prise d'AINS durant une infection par COVID-19 n'aggravait pas cette dernière. Alors que la pandémie se poursuit, les recommandations de la SFEMC pour le traitement de la crise de migraine sont donc d'utiliser un AINS et/ou un triptan chez tous les patients éligibles (36).

*b) Evaluation du traitement après deux heures*

En cas de soulagement significatif et de bonne tolérance du traitement 2 heures après une prise unique, le traitement ne doit pas être modifié.

Si le patient est un migraineux connu et que l'évaluation de son précédent traitement non spécifique révèle une inefficacité à 2 heures, et/ou plusieurs prises, et/ou une mauvaise tolérance, et/ou une reprise d'activité retardée et anormale, l'ordonnance pour la crise suivante comportera un AINS à prendre d'emblée et un triptan ou un dérivé ergoté à prendre en l'absence de soulagement 2 heures après la prise de l'AINS.

Une seconde prise de triptan n'est justifiée qu'en cas de récurrence (récidive de la crise de migraine dans les 24 heures après le soulagement de la crise initiale).

Les médicaments associant la caféine au paracétamol ou à l'aspirine ne sont pas recommandés car il y a un risque accru d'abus médicamenteux.

Il est recommandé d'éviter les opioïdes seuls ou en association car il existe un risque d'abus médicamenteux, voire d'une addiction (42).

Le Collège des Enseignants en Neurologie (CEN) recommande l'utilisation d'un questionnaire permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement de la crise de migraine (cf figure 17).

**Encadré 10.1.**

**Migraine. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement de crise**

- Êtes-vous capable de reprendre rapidement vos activités normales (travail, activités familiales ou sociales, loisirs) après la prise de ce traitement ?
- Êtes-vous suffisamment soulagé 1 à 2 heures après la prise, lors de la plupart des crises ?
- Utilisez-vous une seule prise de ce traitement dans les mêmes 24 heures ?
- Êtes-vous suffisamment confiant dans ce traitement pour planifier vos activités quotidiennes ?
- Ce traitement est-il bien toléré ?

**Figure 17:** Questionnaire d'évaluation de l'efficacité et la tolérance du traitement de la crise de la migraine (16).

c) *Evaluation de la fréquence des crises*

La tenue d'un agenda des crises (annexe 3) est recommandée pendant 6 mois (date de survenue, durée, intensité de la douleur, traitement prescrit ou non).

Il est recommandé de comptabiliser le nombre des prises mensuelles d'antimigraineux, spécifiques ou non spécifiques, pour dépister un éventuel abus médicamenteux (42).

d) *Nouvelles alternatives thérapeutiques*

En dehors des recommandations du Vidal, d'autres traitements de crise spécifiques et non vasoconstricteurs sont à l'étude comme les gépants et les ditans. Les nouveaux gépants (rimegepant, ubrogepant) sont des antagonistes du CGRP, le messager de la douleur libéré par le système trigéminovasculaire. Ces médicaments sont efficaces et sans toxicité hépatique, contrairement aux premières molécules développées dans cette nouvelle classe. Les ditans, des agonistes sérotoninergiques pour le récepteur 5HT<sub>1F</sub>, sont quant à eux de récents dérivés des triptans, plus spécifiques. Une de ces molécules, le lasmiditan, est commercialisée aux Etats-Unis depuis la fin de l'année 2019.

## 2. Traitement de fond de la migraine

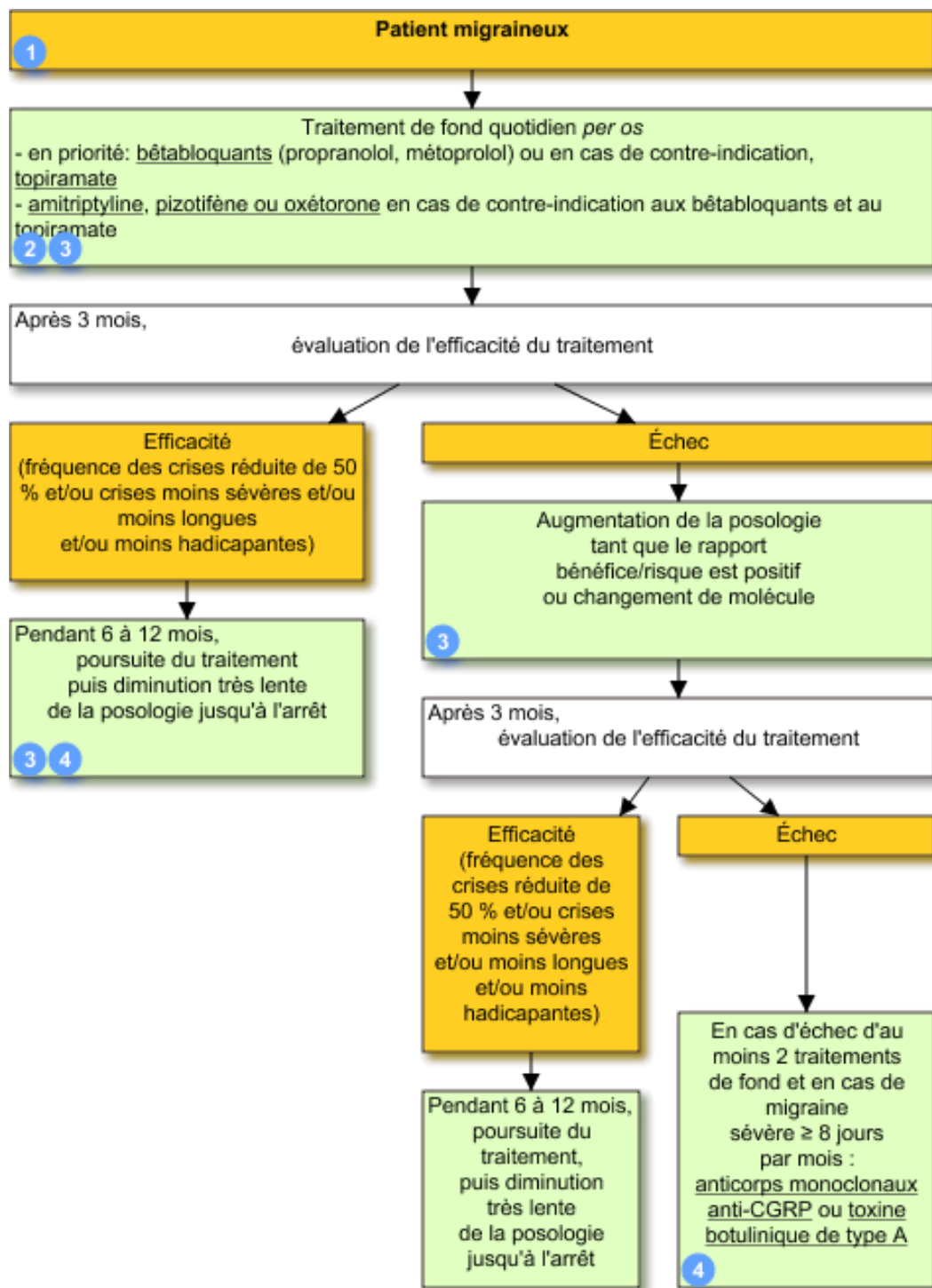


Figure 18: Traitement préventif de la migraine (42).



a) *Indication d'un traitement de fond*

Elle repose sur l'analyse des crises (fréquence, intensité, sévérité, retentissement sur la qualité de vie) et de la consommation médicamenteuse, données recueillies sur un agenda de migraine et un questionnaire de qualité de vie (HIT-6).

Le traitement prophylactique est recommandé dès lors que la fréquence et l'intensité des crises génèrent un handicap familial, social et professionnel, mais aussi pour éviter un abus médicamenteux des traitements de crise (> 6 à 8 prises mensuelles depuis 3 mois, même efficaces) (42).

b) *Mise en route du traitement*

Le professionnel de santé doit expliquer le délai d'action (4 à 6 semaines) et l'objectif : diminution fréquence ou intensité des crises (suppression exceptionnelle).

Le traitement de fond doit débuter par une monothérapie à dose faible, progressivement croissante (42).

c) *Choix du traitement de fond*

Le choix du traitement tient compte des caractéristiques du patient (pathologie et traitements associés, possibilité de grossesse) et du médicament (contre-indications, effets indésirables).

Il peut faire appel à diverses classes médicamenteuses qui pour la plupart n'étaient pas destinées initialement au traitement de la migraine et celles ayant le mieux démontré leur efficacité sont certains antihypertenseurs et certains antiépileptiques. Leur niveau d'efficacité est similaire mais leur effet est très variable selon les migraineux. Le choix repose surtout sur une volonté constante de ne pas induire d'effets indésirables sachant que les plus redoutés sont l'effet sédatif et la prise de poids (36).

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

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

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), après échec d'au moins 2 traitements de fond, un anticorps monoclonal anti-CGRP ou la toxine botulinique A peuvent être utilisés en cas de migraine sévère  $\geq 8$  jours/mois.

La flunarizine ne doit être utilisée que lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées, et pendant une période n'excédant pas 6 mois. En absence de réponse après 8 semaines, le traitement sera arrêté (42).

#### *d) Crises au détours d'un traitement de fond*

Si des crises réapparaissent 6 à 12 mois après l'arrêt d'un traitement de fond qui s'est avéré efficace, le même traitement de fond peut être réinstauré (42).

#### *e) Nouvelles alternatives thérapeutiques*

Une nouvelle voie de recherche a permis le développement d'anticorps monoclonaux spécifiques contre le neuropeptide CGRP. Ils agissent au niveau systémique et non central car leur grosse taille ne leur permet pas de passer la barrière hématoencéphalique. Plusieurs d'entre eux, développés par quatre laboratoires pharmaceutiques, ont récemment été testés dans des essais cliniques à visée prophylactique (en prévention) dans la migraine épisodique et/ou chronique. Ces molécules semblent permettre de diminuer significativement le nombre de jours avec migraine sur un mois chez les patients migraineux présentant plus de 8 jours mensuels de céphalées. A ce jour, ces anticorps monoclonaux ne sont accessibles en France que dans le cadre de protocoles de recherche clinique (22).

L'utilisation de la toxine botulique peut être une alternative pour des patients lourdement handicapés par une migraine chronique, avec plus de quinze jours de céphalée par mois pendant au moins trois mois successifs, et non soulagés par les traitements de fond médicamenteux classiques. Ce traitement dont l'efficacité a été démontrée uniquement dans la migraine chronique, consiste en de multiples injections réalisées tous les trois mois dans différents muscles du crâne et de la face. Utilisé depuis une dizaine d'années déjà dans certains pays dans la migraine chronique, la toxine botulinique de type A (Botox) a obtenu en mai 2021 une indication dans cette pathologie en France. Son remboursement est autorisé depuis janvier 2022, offrant au patient une nouvelle option de prise en charge (45).

La stimulation magnétique transcrânienne ou la stimulation électrique transcutanée peuvent avoir un intérêt pour le contrôle de la crise ou en tant que traitement de fond. Néanmoins, l'accessibilité de ces techniques reste limitée.

Enfin, certaines thérapeutiques non médicamenteuses sont indiquées dans la prévention des crises de migraine, même si les preuves scientifiques de leur efficacité sont limitées. Les meilleurs travaux portent sur la relaxation, recommandée chez l'enfant, chez tous les patients qui font un lien entre la survenue de crise de migraine et un état de stress, de tension physique ou psychique, chez les patients qui ne souhaitent pas un traitement de fond médicamenteux, ou encore chez ceux pour qui un traitement de fond médicamenteux est déconseillé (comme les femmes enceintes). L'utilisation de technique de biofeedback, une thérapie fondée sur le contrôle des émotions et des pensées, peut favoriser le relâchement (22).

L'acupuncture peut-être proposée. Les autres approches non-pharmacologiques (homéopathie, ostéopathie...) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et de leur intérêt dans le traitement de fond de la migraine (36).

## **D. Cas particuliers de migraine**

### **1. Migraine chez la femme enceinte ou allaitante**

Les crises de migraine sont moins fréquentes, voire disparaissent chez la majorité des femmes à la fin du premier trimestre de grossesse.

En cas de crise, le paracétamol peut être utilisé ponctuellement pendant toute la grossesse. L'utilisation du paracétamol à dose thérapeutique est possible pendant l'allaitement. Les AINS recommandés dans la migraine (ibuprofène, kétoprofène, naproxène, aspirine) sont formellement contre-indiqués, même en prise ponctuelle, à partir du début du sixième mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée), quelles que soient la dose et la voie d'administration, en raison du risque de constriction du canal artériel qui peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale in utero. L'exposition au troisième trimestre de grossesse expose également à un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant et surtout à une atteinte rénale qui se manifeste in utero (oligoamnios, voire anamnios) et/ou à la naissance (insuffisance rénale). Ces risques sont d'autant plus à craindre que l'exposition aux AINS est proche du terme et prolongée.

La prise d'AINS pendant le second trimestre de grossesse (entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée), en particulier si elle est prolongée, est fortement déconseillée car elle peut entraîner une atteinte fonctionnelle rénale. Les AINS, également excrétés dans le lait maternel, sont déconseillés chez les femmes qui allaitent.

Les données de l'utilisation du sumatriptan administré pendant la grossesse sont rassurantes. Son utilisation ponctuelle pendant la grossesse est admise, d'après les données du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), si elle est indispensable. En cas d'échec du sumatriptan, deux autres triptans sont autorisés (rizatriptan et zolmitriptan). Les triptans étant excrétés dans le lait maternel, leur utilisation est à évaluer au cas par cas.

Les bêtabloquants peuvent être poursuivis pendant la grossesse. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée. Le propranolol peut être utilisé en traitement de fond chez la femme qui allaite selon les données du CRAT.

Le topiramate augmentant le risque de malformations majeures, de troubles du spectre autistique et de déficience intellectuelle, il est contre-indiqué chez la femme enceinte, ou en âge de procréer sans contraception hautement efficace (le topiramate diminue l'efficacité des oestroprogestatifs) et justifie une prescription et une dispensation très encadrée (ANSM, octobre 2022) (42).

## 2. Migraine chez l'enfant ou l'adolescent

Les enfants sont aussi concernés : environ 5% d'entre eux souffriraient de migraine avant la puberté et l'incidence de la maladie augmente après. Trois syndromes périodiques de l'enfance ont été intégrés comme précurseurs de la migraine : la migraine abdominale, les vomissements cycliques et les vertiges paroxystiques.

La migraine abdominale: après la crise, la symptomatologie disparaît complètement (cf figure 19).

- A. Au moins 5 crises répondent aux critères B et D.
- B. Crises douloureuses de durée comprise entre 1 et 72 heures.
- C. La douleur abdominale est caractérisée par :
  - localisation médiane, périombélicale ou mal localisée,
  - caractère sourd ou irritatif,
  - intensité modérée ou sévère.
- D. Pendant la douleur abdominale, au moins 2 des 4 caractéristiques suivantes :
  - perte d'appétit,
  - nausées,
  - vomissements,
  - pâleur.
- E. Exclusion par l'anamnèse, l'examen clinique, et par des examens complémentaires, d'une maladie cause des symptômes.

Figure 19: Critères diagnostiques de la migraine abdominale (9).

Les vomissements cycliques: il y a une complète résolution de symptômes entre les crises (cf figure 20).

- A. Au moins 5 crises qui répondent aux critères B et C.
- B. Accès épisodiques, stéréotypes d'intenses nausées et vomissements d'une durée de 1 heure à 5 jours.
- C. 4 épisodes de vomissement par heure pendant une heure au moins.
- D. Entre les crises, aucune autre manifestation.
- E. Exclusion par l'anamnèse, l'examen clinique et des examens complémentaires, d'une maladie cause des vomissements.

Figure 20: Critères diagnostiques des vomissements cycliques (9).

Les vertiges paroxystiques: ils arrivent sans signes précurseurs et ont une résolution spontanée (cf figure 21).

- A. Au moins 5 crises qui répondent au critère B.
- B. Plusieurs épisodes de vertiges qui arrivent sans signes précurseurs avec résolution spontanée après quelques minutes/ heures.
- C. Examen neurologique, fonction vestibulaire et audiogramme normale entre les crises.
- D. Électroencéphalogramme normal.

Figure 21: Critères diagnostiques des vertiges paroxystiques (9).

Les crises de migraine de l'enfant et de l'adolescent sont plus courtes, la céphalée est plus souvent bilatérale, les troubles digestifs sont plus sévères, avec des douleurs abdominales et une pâleur inaugurale fréquente. S'y associent souvent des céphalées de tension.

Comme chez l'adulte, l'identification des facteurs déclenchants et l'évaluation du retentissement sur la vie quotidienne sont essentielles.

Concernant le traitement de la crise de l'enfant de moins de 12 ans, il est recommandé d'utiliser la voie rectale en cas de nausées ou de vomissements.

Le traitement de première intention chez l'enfant âgé de plus de 6 mois est l'ibuprofène.

En deuxième intention, il peut être prescrit de l'aspirine ou du paracétamol seuls, ou éventuellement associés avec le métoclopramide. Le tartrate d'ergotamine (âge supérieur à 12 ans) peut être pris au début de la céphalée pour traiter une crise avec aura.

En ce qui concerne le traitement de la crise de migraine de l'adolescent (12 à 18 ans), le sumatriptan en solution pour pulvérisation nasale peut être utilisé chez l'adolescent (âge supérieur ou égal à 12 ans ou poids supérieur à 35 kg). Il est efficace dans le traitement de la crise modérée à sévère.

En cas de besoin d'un traitement de fond de la migraine de l'enfant et de l'adolescent, la relaxation, le rétrocontrôle et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress sont préférables aux traitements médicamenteux en première intention.

Il y a peu d'études concernant le traitement de fond de la migraine chez l'enfant, et les médicaments utilisés dérivent de la pratique adulte : propranolol, métoprolol et pizotifène. Le pizotifène est indiqué chez l'enfant (> 12 ans). La plus faible dose doit être utilisée pour limiter son effet sédatif (42).

### 3. Migraine avec aura

Le traitement de la crise pendant l'aura est soit un antalgique, soit un AINS. Le triptan ou le dérivé ergoté ne sera pris qu'au cours de la phase céphalalgique (42).

### 4. Migraine chronique

Elle est définie par une douleur migraineuse existant plus de 15 jours par mois pendant 3 mois.

La cause la plus fréquente du passage à la chronicité d'une migraine est l'abus médicamenteux. Dans ce cas, la première mesure thérapeutique est le sevrage.

Aucun médicament n'a à ce jour une indication d'AMM spécifique dans la migraine chronique (42).

### 5. Migraine hémiplégique

Le cas de la migraine hémiplégique familiale est particulier : l'hérédité de la maladie est monogénique, c'est-à-dire qu'elle ne dépend que d'un seul gène. Ainsi, dans une famille atteinte, toutes les personnes affectées portent la même mutation du même gène. A ce jour, quatre gènes de la migraine hémiplégique sont connus : CACNA1A, ATP1A2, SCN1A et PRRT2. La transmission de la maladie est dite « autosomique dominante » ce qui signifie qu'une personne malade a 50% de risque de transmettre la mutation à chacun de ses enfants. Le descendant ne sera pas forcément malade car la mutation ne donne pas obligatoirement des crises chez tous les porteurs. Dans cette

forme particulière de migraine, la crise est caractérisée par une aura avec un déficit moteur associé à d'autres signes (troubles sensitifs, visuels ou du langage) (22).

La migraine hémiplégique est rare, familiale ou sporadique. Elle associe un déficit moteur à au moins un autre signe de l'aura. L'aura se manifeste par des troubles visuels, puis sensitifs, puis par des troubles du langage et un déficit moteur (hémiparésie) de 10 minutes à plusieurs heures. La céphalée s'installe pendant ou après le déficit.

Le diagnostic doit éliminer toute cause vasculaire ou infectieuse. L'interrogatoire, surtout si le patient connaît sa maladie, est capable de parler, ou est porteur d'une carte spécifiant qu'il est atteint de migraine hémiplégique, permet de poser le diagnostic.

Il n'existe pas de traitement efficace sur l'aura. La céphalée doit être traitée dès que possible en suivant les mêmes recommandations que le traitement de la crise (42).

## 6. Céphalées chroniques quotidiennes

La prise régulière d'antalgiques ou d'antimigraineux peut entraîner, par un mécanisme non élucidé, la répétition des douleurs et, par voie de conséquence, l'installation d'un trouble auto-entretenu : les « céphalées chroniques quotidiennes » (CCQ).

En pratique, il faut l'évoquer lorsqu'un patient se plaint plus de 15 jours par mois, depuis plus de 3 mois, de céphalées non-migraineuses qui durent plus de 4 heures par jour et qu'aucune cause organique encéphalique n'explique.

Un interrogatoire précis est alors indispensable, aidé de la tenue d'un agenda des douleurs et des prises médicamenteuses.

Il est possible de déceler un abus d'antalgiques. Celui-ci est notamment retenu si le patient prend un antalgique de palier I (paracétamol, aspirine ou AINS) plus de 15 jours par mois depuis plus de 3 mois, ou encore un opioïde, un traitement ergoté ou un triptan plus de 10 jours par mois.

Les abus comportent volontiers l'association de médicaments prescrits et d'antalgiques disponibles sans ordonnance. La molécule la plus rencontrée à l'origine des céphalées avec abus de médicaments est le paracétamol. Cela va induire une céphalée chronique quotidienne dite de

sevrage pouvant ressembler à la migraine par son caractère pulsatile, son intensité et les signes digestifs qui l'accompagnent. Un sevrage, souvent conduit lors d'une hospitalisation, ainsi que la mise en place d'un traitement de fond sont nécessaires pour mettre un terme à ce cercle vicieux.

Le sevrage, qui doit tenir compte du profil psychologique du patient, est basé sur l'arrêt progressif (ou parfois rapide) de la prise d'antalgiques ou d'antimigraineux spécifiques (42).

## 7. Migraine cataméniale

Le plus puissant des facteurs déclenchants de la crise de migraine est sans aucun doute le cycle hormonal féminin. Les migraines menstruelles sont des crises sans aura déclenchées par la chute du taux d'œstrogènes en fin de cycle. Elles surviennent entre J-2 et J+3, J1 étant le premier jour des règles.

La migraine cataméniale « pure », survenant exclusivement autour du moment des règles, est rare (7% des migraineuses). En revanche, une migraineuse sur trois a des crises menstruelles associées à d'autres crises pendant le cycle.

Si les crises menstruelles sont fréquentes et sévères, un traitement prophylactique débuté deux ou trois jours avant l'apparition supposée de la crise peut être utile. Il repose le plus souvent sur la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou l'administration d'œstradiol par voie topique. En cas d'échec de ces traitements, une prophylaxie hormonale continue, destinée à inhiber l'ovulation peut être efficace (contraceptifs progestatifs purs, contraceptifs combinés en prise continue, implants de progestérone).



### III. Les traitements de la migraine

#### A. Instauration du traitement de la crise

En première intention, pour le traitement de la crise de migraine, il est recommandé d'utiliser un AINS ou le paracétamol en cas de crise légère à modérée. En cas de crise sévère d'emblée ou résistante aux AINS, le médecin prescrira un triptan ou la dihydroergotamine en spray. Le tartrate d'ergotamine peut être utilisé en dernière intention en cas d'échec caractérisé des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou des triptans.

Le pharmacien est le professionnel de santé du médicament. Il va effectuer la dispensation des prescriptions et s'assurer du bon usage des médicaments. Grâce au dossier pharmaceutique (DP), le pharmacien a accès à tous les traitements pris par le patient. Il va analyser la prescription pour éviter des interactions médicamenteuses et des contres-indications avec les médicaments prescrits et ceux qui figurent sur le DP. Il informe le patient sur les effets indésirables les plus fréquents de ces médicaments. Il doit s'assurer que la forme, le dosage et les posologies sont conformes et adaptées au patient. Il est indispensable d'expliquer au patient les raisons du choix du médicament prescrit, les avantages (leur efficacité, leur rapidité d'action) et les inconvénients (les effets indésirables, la conduite à tenir en cas d'oubli) ainsi que leur posologie et leur précaution d'administration.

#### 1. AINS

##### a) *Acide acétylsalicylique*

##### (1) Mécanisme d'action

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines. Il entraîne une diminution de l'inflammation et de la vasodilatation retrouvées dans la migraine.

## (2) Indication

Ce médicament est indiqué dans les douleurs d'intensité légère à modérée comme celles de la migraine par exemple. Il est également utilisé pour le(s) :

- accidents ischémiques myocardiques
- accidents thromboemboliques artériels
- accidents vasculaires cérébraux
- affections rhumatismales
- angioplasties coronaires
- angors instables
- fièvre
- infarctus du myocarde en phase aiguë

## (3) Posologie

Dans cette indication là, le patient doit respecter un intervalle d'au moins 4 heures entre 2 prises.

Pour un adulte, la posologie est de 500 à 1 000 mg 1 à 3 fois par jour. La posologie maximale est de 3 000 mg par jour.

Pour les enfants de plus de 30 mois , il faut respecter un intervalle de 4 à 6 heures entre 2 prises. La posologie sera de 10 à 15 mg/kg 1 à 4 fois par jour avec une posologie maximale de 60 mg/kg par jour.

## (4) Interaction médicamenteuse (IM)

L'aspirine interagit et est contre-indiquée avec :

- les anticoagulants oraux car il y a une majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
- le methotrexate car il y a un risque de majoration de la toxicité, notamment hématologique, du methorexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique)

Son association à d'autres AINS est déconseillée car il y a une majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

#### (5) Contre-indication (CI)

Son utilisation est absolument contre-indiquée chez les patients présentant un(e) :

- hémorragie digestive récurrente ou un antécédent
- hémorragie gastro-intestinale liée à la prise d'AINS ou un antécédent
- hypersensibilité à l'un des composants
- hypersensibilité aux AINS
- hypocoagulabilité,
- insuffisance cardiaque sévère
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance rénale sévère
- mastocytose
- perforation gastro-intestinale liée à la prise d'AINS ou un antécédent
- réaction d'hypersensibilité aux AINS ou antécédent
- risque hémorragique
- ulcère gastroduodéal évolutif
- ulcère gastro-intestinal ou un antécédent
- grossesse, durant les 4 derniers mois

#### (6) Effets indésirables (EI)

Les EI les plus fréquents (<1%) sont surtout des signes digestifs tels que la diarrhée, la dyspepsie, la nausée ou bien le vomissement. Sur le plan hématologique, l'effet indésirable le plus fréquent est l'hémorragie. D'autres effets indésirables plus rares sont répertoriés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Il s'agit d'effets au niveau dermatologique comme l'érythème noueux, l'érythème polymorphe, le purpura, le syndrome de Lyell ou bien le syndrome de Stevens-Johnson. Cette liste n'est pas exhaustive.

#### *b) Ibuprofène*

##### (1) Mécanisme d'action

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique.

Il possède des propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibitrice de courte durée des fonctions plaquettaires. L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

## (2) Indication

Ce médicament est indiqué dans le traitement des douleurs légères à modérées et dans le traitement de la crise de migraine. Il traite aussi les arthrites chroniques juvéniles, les dysménorrhées et les fièvres.

## (3) Posologie

Dans le traitement de la crise de la migraine, il est recommandé pour un adulte de le prendre par voie orale dès le début de la crise à raison de 400 mg pendant le repas de préférence.

## (4) Interaction médicamenteuse

Son association est déconseillée avec :

- l'acide acétylsalicylique car il y a une majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif
- les anticoagulants oraux car il y a une augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens car il y a une majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif
- les héparines car il y a une augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- le lithium car il y a une augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium)
- le métamizole car il y a une majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif
- le méthotrexate car il y a un risque de majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique)
- le nicorandil car il y a une majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestives
- le pémétréxed car il y a un risque de majoration de la toxicité du pémétréxed (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens)

L'association des AINS avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les diurétiques ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II entraîne une insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, il y a une réduction de l'effet antihypertenseur. Dans ce cas là, la conduite à tenir est d'hydrater le patient et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association. Ces associations nécessitent une précaution d'emploi.

#### (5) Contre-indication

Son utilisation est absolument contre-indiquée chez les patients présentant un(e):

- cardiopathie sévère non contrôlée
- déshydratation sévère
- hémorragie cérébrale
- hémorragie digestive récurrente
- antécédent d'hémorragie digestive récurrente
- hémorragie gastro-intestinale
- hémorragie gastro-intestinale liée à la prise d'AINS
- antécédent d'hémorragie gastro-intestinale liée à la prise d'AINS
- hémorragie interne évolutive
- hémorragie récurrente
- antécédent d'hémorragie récurrente
- hypersensibilité à l'un des composants
- hypersensibilité aux AINS
- hypersensibilité aux arylcarboxyliques
- insuffisance cardiaque sévère
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance rénale sévère
- lupus érythémateux disséminé
- perforation gastro-intestinale liée à la prise d'AINS
- antécédent de perforation gastro-intestinale liée à la prise d'AINS
- réaction d'hypersensibilité aux AINS
- antécédent de réaction d'hypersensibilité aux AINS
- sujet à risque hémorragique

- trouble de l'hématopoïèse d'étiologie inconnue
- ulcère gastroduodéal évolutif
- ulcère gastroduodéal
- antécédent d'ulcère gastroduodéal
- grossesse (4 derniers mois)

#### (6) Effets indésirables

Les EI les plus fréquents (<1%) sont la dermatose, la fatigue, le vertige, le pyrosis ou bien les troubles digestifs. Des EI peu fréquents comme le purpura, l'ictère, l'hépatite, l'agitation, l'euphorie, l'irritabilité, la diminution de la pression artérielle, l'aggravation d'une colite, la fonction hépatique anormale, l'aggravation de la Maladie de Crohn, la somnolence, l'aggravation de l'asthme ou bien la crise d'asthme. Cette liste n'est pas exhaustive.

#### c) *Ketoprofene*

##### (1) Mécanisme d'action

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide arylcarboxylique, du groupe des propioniques. Il possède des propriétés antalgiques périphérique et centrale, antipyrétique, anti-inflammatoire et d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires. L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. Sur plusieurs modèles expérimentaux, il a été observé pour le kétoprofène, à l'instar d'autres AINS, une composante antalgique centrale.

##### (2) Indication

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la crise de migraine et aussi pour les :

- traitement symptomatique de l'affection aiguë post-traumatique de l'appareil locomoteur
- traitement des poussées aiguës de l'arthrite microcristalline
- traitement au long cours de l'arthrose douloureuse et invalidante
- traitement des poussées aiguës d'arthrose
- traitement des poussées de lombalgie

- traitement des poussées de radiculalgie
- traitement des poussées de rhumatisme abarticulaire
- traitement au long cours du rhumatisme inflammatoire chronique

### (3) Posologie

Pour traiter la crise de migraine d'un patient de plus de 15 ans, il faut l'administrer dès le début de la crise en respectant un intervalle de 12 heures avec la prise suivante. Il est important de tenir compte du délai d'action du traitement et utiliser une forme sécable si nécessaire. Une dose de 75 mg 1 à 2 fois ce jour sans dépasser la posologie maximale de 150 mg par 24 heures.

### (4) Interaction médicamenteuse

Les mêmes interactions médicamenteuses que l'ibuprofène sont retrouvées pour le ketoprofène. Ce sont deux AINS, il y a une majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

### (5) Contre-indication

Ce traitement est totalement contre-indiqué en cas de:

- antécédent de perforation gastro-intestinale
- hémorragie cérébrale
- hémorragie gastro-intestinale
- hémorragie gastro-intestinale liée à la prise d'AINS
- antécédent d'hémorragie gastro-intestinale liée à la prise d'AINS
- antécédent d'hémorragie gastro-intestinale
- hémorragie interne évolutive
- hémorragie récurrente
- antécédent d'hémorragie récurrente
- hypersensibilité à l'un des composants
- hypersensibilité aux AINS
- hypersensibilité aux arylcarboxyliques
- insuffisance cardiaque sévère
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance rénale sévère
- perforation gastro-intestinale liée à la prise d'AINS

- antécédent de perforation gastro-intestinale liée à la prise d'AINS
- réaction d'hypersensibilité aux AINS
- antécédent de réaction d'hypersensibilité aux AINS
- ulcère gastroduodéal évolutif
- ulcère gastro-intestinal évolutif
- antécédent d' ulcère gastro-intestinal
- grossesse (4 derniers mois)

(6) Effets indésirables

Les EI les plus fréquents sont la douleur abdominale, la douleur gastrique, la dyspepsie la nausée ou le vomissement. Avec une plus faible fréquence, il est répertorié d'autres EI comme l'éruption cutanée, le prurit, la fatigue, l'oedème, la sensation de vertige, le vertige, la constipation, la diarrhée, la flatulence, la gastrite, la céphalée ou la somnolence. Cette liste n'est pas exhaustive.

d) *Naproxene*

(1) Mécanisme d'action

Le naproxène sodique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), dérivé de l'acide arylcarboxylique appartenant au groupe des propioniques. Il possède les propriétés suivantes : activités anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et inhibitrice des fonctions plaquettaires. L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

(2) Indication

Ce médicament est indiqué dans les douleurs d'intensité légères à modérées et la fièvre. Il peut être utilisé également pour la prise en charge des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur, des arthroses, des dysménorrhées, des lombalgies, des polyarthrites chroniques juvéniles, des radiculalgies, des rhumatismes abarticulaires et des rhumatismes inflammatoires chroniques.



### (3) Posologie

Pour les patients à partir de 15 ans, la posologie standard est de 1 comprimé 1 à 3 fois par jour.

### (4) Interaction médicamenteuse

Comme les autres AINS cités au dessus, il a les mêmes interactions médicamenteuses.

### (5) Contre-indication

Il est absolument contre-indiqué en cas de :

- hémorragie gastro-intestinale liée à la prise d'AINS
- antécédent d'hémorragie gastro-intestinale liée à la prise d'AINS
- hémorragie récurrente
- antécédent d'hémorragie récurrente
- hypersensibilité à l'un des composants
- hypersensibilité aux AINS
- hypersensibilité aux arylcarboxyliques
- insuffisance cardiaque sévère
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance rénale sévère
- perforation gastro-intestinale liée à la prise d'AINS
- antécédent de perforation gastro-intestinale liée à la prise d'AINS
- réaction d'hypersensibilité aux AINS
- antécédent de réaction d'hypersensibilité aux AINS
- ulcère gastroduodéal évolutif
- ulcère gastroduodéal
- antécédent d'ulcère gastroduodéal
- grossesse (4 derniers mois)

### (6) Effets indésirables

Il n'a que des effets indésirables rares. Il est assez bien toléré.

En résumé, le pharmacien délivrera les AINS en tant que traitement de première intention pour les crises de migraine. Parmi les médicaments listés ci-dessus, seuls l'ibuprofène et le kétoprofène disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique pour le traitement de la crise de migraine légère à modérée. Les autres sont utilisés dans le traitement de la crise de migraine car ils ont l'indication pour les douleurs légères à modérées. Le pharmacien veillera à ce qu'ils soient pris pendant un repas de préférence pour éviter les troubles digestifs. Après la délivrance, le pharmacien devra rester vigilant si d'autres effets indésirables sont notifiés par les patients qui prendront ces traitements.

Il conseille au patient de consulter un médecin s'il n'y a pas d'amélioration de ses symptômes ou même une aggravation de ces derniers.

## 2. Paracetamol

### a) *Mécanisme d'action*

Le mécanisme précis des propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol reste à établir. Il implique des actions centrales et périphériques.

### b) *Indication*

Ce médicament est indiqué dans les douleurs d'intensité légères à modérées et la fièvre. Le paracétamol est l'antalgique le plus communément rencontré dans le traitement de la douleur.

### c) *Posologie*

Pour traiter les douleurs chez l'adulte il faut respecter un intervalle d'au moins 4 heures entre 2 prises. Les doses sont comprises entre 500 et 1 000 mg en prenant compte que la dose maximale par prise est de 1 000 mg et que la posologie maximale est de 4 000 mg par 24 heures.

### d) *Interaction médicamenteuse*

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse relevant d'une contre-indication absolue pour le paracétamol.

### *e) Contre-indication*

Le paracétamol ne doit pas être pris en cas de :

- hépatopathie décompensée
- hypersensibilité à l'un des composants
- hypersensibilité au paracétamol
- insuffisance hépatique sévère

### *f) Effets indésirables*

Le paracétamol est assez bien toléré, il n'y a pas d'effets indésirables fréquents. C'est le traitement privilégié pour traiter les crises de migraine chez la femme enceinte. Il convient au pharmacien de sensibiliser le patient au respect de la posologie maximale prescrite, en l'informant du risque de toxicité hépatique en cas de surdosage. Le pharmacien doit rester vigilant et relever si d'autres effets indésirables se produisent pour ses patients. Les intoxications iatrogènes s'expliquent par la multiplicité des conditionnements qui favorisent l'utilisation simultanée de plusieurs médicaments contenant du paracétamol. Le patient doit en être informé par son pharmacien.

## 3. Triptan

Si les AINS sont mal tolérés, s'ils s'avèrent inefficaces, si le patient migraineux présente des crises sévères d'emblée ou handicapantes, un traitement par triptan sera instauré dans ces cas là. Les triptans sont des agonistes sélectifs des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1B</sub> et 5HT<sub>1D</sub>. Ces récepteurs sont impliqués dans la vasoconstriction de certains vaisseaux sanguins intracrâniens.

Ils interagissent également avec le système vasculaire trigéminal inhibant la sortie des protéines plasmatiques des vaisseaux de la dure-mère liée à une stimulation du ganglion trigéminal qui entraîne une inflammation des neurones, laquelle semble être impliquée dans la physiopathologie de la migraine. La classe des triptans n'a qu'une seule indication: la prise en charge de la crise de migraine. Ce sont des traitements spécifiques de cette pathologie.

En matière d'interaction médicamenteuse, il y a un risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire si on associe les triptans avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs et les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO) A et B. L'association des triptans avec ces molécules est contre-indiquée.

## a) *Almotriptan*

### (1) Mécanisme d'action

L'almotriptan est un agoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques 5HT1B et 5HT1D. Ces récepteurs sont impliqués dans la vasoconstriction de certains vaisseaux sanguins intracrâniens comme cela a été démontré dans des études conduites sur des préparations isolées de tissus humains.

Il interagit également avec le système vasculaire trigéminal inhibant la sortie des protéines plasmatiques des vaisseaux de la dure-mère liée à une stimulation du ganglion trigéminal qui entraîne une inflammation des neurones, laquelle semble être impliquée dans la physiopathologie de la migraine.

L'almotriptan n'a pas d'activité significative sur les autres sous-types de récepteurs (5HT) ni sur les sites de liaison à l'adrénaline, l'adénosine, l'angiotensine, la dopamine, l'endothéline ou la tachykinine.

### (2) Posologie

Pour le traitement de la crise de la migraine chez un adulte, la posologie standard est de 12,5 mg 1 à 2 fois par 24 heures en respectant un intervalle d'au moins 2 heures entre les prises.

### (3) Contre-indication

L'utilisation de l'almotriptan est absolument contre-indiquée chez les patients présentant des cas de :

- accident ischémique transitoire
- antécédent d'accident ischémique transitoire
- angor
- antécédent d'accident vasculaire cérébral
- antécédent d'infarctus du myocarde
- hypersensibilité à l'un des composants
- hypertension artérielle légère non contrôlée

- hypertension artérielle modérée à sévère
- insuffisance coronarienne
- insuffisance hépatique sévère
- ischémie myocardique
- trouble circulatoire périphérique
- vasospasme coronarien

(4) Effets indésirables

Les EI les plus fréquents (<1%) sont la fatigue, la nausée, le vomissement, la somnolence et le vertige. D'autres EI moins fréquents comme la diarrhée, la sécheresse buccale ou l'asthénie sont répertoriés dans les RCP. Cette liste n'est pas exhaustive.

*b) Élétriptan*

(1) Mécanisme d'action

L'élétriptan est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires 5-HT<sub>1B</sub> et des récepteurs neuronaux 5-HT<sub>1D</sub>. Il montre également une affinité importante pour les récepteurs 5-HT<sub>1F</sub>, ce qui peut contribuer à son mécanisme d'action antimigraineux. L'élétriptan montre une affinité modeste pour les récepteurs recombinants humains 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> et 5-HT<sub>7</sub>.

(2) Posologie

Pour les patients de 18 ans à 65 ans, la posologie standard pour le traitement de la crise de la migraine est de 40 mg 1 à 2 fois par 24 heures en respectant un intervalle d'au moins 2 heures entre 2 prises.

(3) Contre-indication

L'utilisation de l'élétriptan est absolument contre-indiquée avec les patients présentant un(e):

- accident ischémique transitoire
- antécédent d'accident ischémique transitoire
- angor

- antécédent d'accident vasculaire cérébral
- antécédent d'infarctus du myocarde
- arythmie
- hypersensibilité à l'un des composants
- hypertension artérielle légère non contrôlée
- hypertension artérielle modérée à sévère
- insuffisance cardiaque
- insuffisance coronarienne
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance rénale sévère
- ischémie myocardique
- trouble circulatoire périphérique
- vasospasme coronarien

#### (4) Effets indésirables

Les EI les plus fréquents (<1%) sont l'affection thoracique, l'asthénie, la douleur, les fourmillements, le frisson, la pharyngite, la rhinite, la sécheresse buccale, la sensation de constriction pharyngée, la sensation de vertige, les palpitations, la tachycardie, la douleur abdominale, la dyspepsie, la nausée, la douleur musculaire, l'hypertonie, l'hypoesthésie, la myasthénie et la somnolence. Cette liste n'est pas exhaustive.

#### c) *Frovatriptan*

##### (1) Mécanisme d'action

Le frovatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques (5-HT). Il présente une forte affinité pour les sites de liaison 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> dans des dosages radioligands et présente des effets agonistes puissants sur les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> dans des biodosages fonctionnels. Il présente une sélectivité importante pour les récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> et pas d'affinité significative pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>,  $\alpha$ -adrénergiques ou histaminergiques.

## (2) Posologie

La dose recommandée est de un comprimé à 2,5 mg de frovatriptan. Si les symptômes de la migraine réapparaissent après une amélioration initiale, un deuxième comprimé peut être pris, à condition de respecter un intervalle d'au-moins 2 heures entre les deux doses. La dose totale ne doit pas dépasser 2 comprimés à 2,5 mg par 24 heures.

## (3) Contre-indication

L'utilisation du frovatriptan est contre-indiquée avec un(e):

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- antécédents d'infarctus du myocarde, pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien (angor de Prinzmetal), pathologie vasculaire périphérique, patients présentant des symptômes de pathologie cardiaque ischémique ou des signes cliniques compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique
- hypertension artérielle modérée ou sévère, hypertension légère non contrôlée
- antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- insuffisance hépatique sévère

## (4) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (< 10 %) sont étourdissement, fatigue, paresthésie, céphalée et bouffée de chaleur.

### *d) Naratriptan*

#### (1) Mécanisme d'action

Le naratriptan est un agoniste sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine-1 (5HT<sub>1</sub>) qui sont impliqués dans la vasoconstriction. Le naratriptan a une grande affinité pour les récepteurs humains clonés 5HT<sub>1B</sub> et 5HT<sub>1D</sub>, on pense que le récepteur 5HT<sub>1B</sub> chez l'homme correspond au récepteur

vasculaire 5HT<sub>1</sub> impliqué dans la contraction des vaisseaux sanguins intracrâniens. Le naratriptan a peu ou pas d'effet sur les autres sous-types de récepteurs 5HT (5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>, et 5HT<sub>7</sub>).

## (2) Posologie

La dose recommandée de naratriptan est de un comprimé à 2,5 mg. Si les symptômes de la migraine réapparaissent après une amélioration initiale, un deuxième comprimé peut être pris, à condition de respecter un intervalle d'au-moins 4 heures entre les deux doses. La dose totale ne doit pas dépasser 2 comprimés à 2,5 mg par 24 heures.

## (3) Contre-indication

L'utilisation de naratriptan est contre-indiquée en cas de:

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- antécédents d'infarctus du myocarde, pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien, Angor de Prinzmetal, pathologie vasculaire périphérique, patients présentant des symptômes de pathologie cardiaque ischémique ou des signes compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique
- antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- hypertension artérielle modérée ou sévère, hypertension légère non contrôlée
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 15 ml/min) ou insuffisance hépatique sévère

## (4) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (< 1 %) sont l'endormissement, la fatigue, le vertige, la nausée et la sensation de chaleur.



## e) *Rizatriptan*

### (1) Mécanisme d'action

Le rizatriptan se lie sélectivement avec une grande affinité aux récepteurs humains 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> et a peu ou pas d'effet ni d'activité pharmacologique sur les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> ; sur les récepteurs alpha<sub>1</sub>, alpha<sub>2</sub> ou bêta-adrénrgiques ; sur les récepteurs D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> dopaminergiques, histaminergiques H<sub>1</sub>, muscariniques ou benzodiazépiniques.

L'activité thérapeutique du rizatriptan sur la migraine peut être attribuée à ses effets agonistes au niveau des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> des vaisseaux sanguins intracrâniens extracérébraux dont on suppose qu'ils se dilatent lors d'une crise de migraine et sur les voies nerveuses sensitives trigéminées les innervant. L'activation de ces récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> peut entraîner la constriction des vaisseaux sanguins intracrâniens responsables de la douleur et l'inhibition de la libération de neuropeptides ; cette inhibition entraîne une diminution de l'inflammation dans les tissus sensibles et de la transmission du signal de la douleur au niveau central par la voie trigéminée.

### (2) Posologie

La dose recommandée est de 10 mg. Les prises doivent être espacées d'au moins 2 heures ; il ne faut pas dépasser 2 doses au total par période de 24 heures. En cas de récurrence de la céphalée dans les 24 heures après soulagement de la crise initiale, une dose supplémentaire peut être prise.

### (3) Contre-indication

L'utilisation du rizatriptan est absolument contre-indiquée en cas de :

- accident ischémique transitoire,
- antécédent d'accident ischémique transitoire
- angor
- antécédent d'accident vasculaire cérébral
- antécédent d'infarctus du myocarde
- hypersensibilité à l'un des composants
- hypertension artérielle légère non contrôlée

- hypertension artérielle modérée à sévère
- insuffisance coronarienne
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance rénale sévère
- trouble circulatoire périphérique

#### (4) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (< 1 %) sont la somnolence, la fatigue, la sécheresse buccale, la douleur dans le cou et la raideur musculo-squelettique.

### *f) Sumatriptan*

#### (1) Mécanisme d'action

Le sumatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires à la 5-hydroxy-tryptamine-1 (5HT1d) sans effet sur les autres sous-types de récepteurs 5HT (5HT2 à 5HT7). Les récepteurs vasculaires 5HT1d sont localisés principalement au niveau des vaisseaux sanguins crâniens et induisent une vasoconstriction. Chez l'animal, le sumatriptan est responsable d'une vasoconstriction sélective de la circulation artérielle carotidienne, mais ne modifie pas le flux sanguin cérébral. La circulation artérielle carotidienne vascularise les tissus extracrâniens et intracrâniens tels que les méninges et on pense que la dilatation et/ou la formation d'œdèmes au niveau de ces vaisseaux pourraient correspondre au mécanisme de la migraine chez l'homme. De plus, les résultats des études chez l'animal indiquent que le sumatriptan inhibe l'activité du nerf trijumeau. Ces deux actions (vasoconstriction crânienne et inhibition de l'activité du nerf trijumeau) pourraient contribuer à l'action anti-migraineuse du sumatriptan chez l'homme.

#### (2) Posologie

La dose recommandée est de un comprimé à 50 mg à administrer par voie orale. La dose de 100 mg peut être nécessaire chez certains patients pour lesquels la dose de 50 mg aurait été inefficace.

En l'absence de soulagement après la première dose, il n'est pas recommandé d'administrer une deuxième dose, au cours de la même crise. Toutefois, cette crise peut être traitée avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique, ou des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Le

sumatriptan pourra être utilisé pour les crises suivantes. Si un patient a été soulagé après la prise du premier comprimé mais que les symptômes réapparaissent, un second comprimé peut être pris à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les deux prises et de ne pas dépasser 300 mg par période de 24h.

### (3) Contre-indication

Le sumatriptan est absolument contre-indiqué chez les patients présentant un(e):

- accident ischémique transitoire
- antécédent d'accident ischémique transitoire
- antécédent d'accident vasculaire cérébral
- antécédent d'infarctus du myocarde
- hypersensibilité à l'un des composants
- hypertension artérielle légère non contrôlée
- hypertension artérielle modérée à sévère
- insuffisance coronarienne
- insuffisance hépatique sévère
- ischémie myocardique
- trouble circulatoire périphérique
- vasospasme coronarien

### (4) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (< 1 %) sont la fatigue, le vertige, l'augmentation de la pression artérielle, la nausée et la somnolence.

## g) *Zolmitriptan*

### (1) Mécanisme d'action

Lors des études précliniques, le zolmitriptan s'est avéré être un agoniste sélectif des récepteurs recombinant humains vasculaires 5HT<sub>1Da</sub> et 5HT<sub>1Db</sub>. Le zolmitriptan présente une forte affinité pour les récepteurs 5HT<sub>1D</sub> et une faible affinité pour les récepteurs 5HT<sub>1A</sub>. Le zolmitriptan ne présente aucune affinité ni effets pharmacologiques significatifs sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub>,

5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>, adrénergiques alpha<sub>1</sub>, alpha<sub>2</sub>, beta<sub>1</sub>, histaminiques H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, muscariniques, dopaminergiques 1 ou 2. Le système trigémino-vasculaire est impliqué dans la physiopathologie de la migraine. Chez l'animal, le zolmitriptan, grâce à son activité agoniste sur les récepteurs 5HT<sub>1</sub>, induit une vasoconstriction et une inhibition de la libération du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), du peptide vasoactif intestinal (VIP) et de la substance P. Ces deux effets (vasoconstriction et inhibition de la libération de neuropeptides) sont vraisemblablement à l'origine de l'amélioration des crises de migraine, représentée par une disparition de la douleur et des autres symptômes de la migraine dans l'heure suivant l'administration. Le zolmitriptan est efficace dans le traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine cataméniale.

Outre ses actions périphériques, le zolmitriptan traverse la barrière hémato-méningée et peut accéder ainsi non seulement aux centres périphériques de la migraine mais aussi à ceux du tronc cérébral. Il bloque la voie réflexe vasodilatatrice utilisant les fibres orthodromiques du trijumeau et l'innervation parasympathique de la circulation cérébrale et inhibe ainsi la libération du VIP qui en est le principal neurotransmetteur.

## (2) Posologie

La dose recommandée pour le traitement de la crise de migraine est de un comprimé à 2,5 mg.

L'efficacité est significative dans l'heure suivant la prise du comprimé. Si un patient a été soulagé après la première dose mais que les symptômes de la migraine réapparaissent, un deuxième comprimé peut être pris dans les 24 heures suivantes à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les 2 prises.

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose maximale de 10 mg par 24 heures.

## (3) Contre-indication

Le zolmitriptan est absolument contre-indiqué chez les patients présentant un(e) :

- accident ischémique transitoire
- antécédent d'accident ischémique transitoire
- angor
- antécédent d'accident vasculaire cérébral
- antécédent d'infarctus du myocarde
- hypersensibilité à l'un des composants
- hypertension artérielle légère non contrôlée
- hypertension artérielle modérée à sévère

- insuffisance coronarienne
- insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine < 15 ml/min
- ischémie myocardique
- troubles du rythme liés à une voie de conduction accessoire
- risque de cardiopathie ischémique
- trouble circulatoire périphérique
- vasospasme coronarien
- syndrome de Wolff-Parkinson-White

#### (4) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents rencontrés (< 1 %) sont l'asthénie, la pression thoracique, la sensation de gorge serrée, la douleur abdominale, la faiblesse musculaire et la somnolence.

Pour en conclure avec ces triptans, la crise de migraine ne sera traitée que par un seul triptan à la fois. Leur association est totalement contre-indiquée. Si un triptan s'avère inefficace, il est possible de le remplacer par un autre triptan. C'est le principe de la rotation des triptans. En cas d'échec thérapeutique de deux triptans différents pour les crises de migraine d'un patient, il est recommandé d'utiliser un AINS associé à un triptan.

En cas de crise de migraine avec aura, il est recommandé d'attendre le début de la céphalée pour utiliser les triptans alors que l'AINS peut être pris dès l'apparition de l'aura. Les comprimés orodispersibles et le spray sont à privilégier en cas de vomissements en début de crise. La solution injectable sous-cutanée n'est pas remboursée dans l'indication migraine.

D'un point de vue pharmacocinétique, le sumatriptan est le seul triptan qui ne passe pas la barrière hématoencéphalique (BHE). Il agit donc surtout sur la composante vasculaire. Le sumatriptan est utilisé préférentiellement par voie intra-veineuse ou par voie intra-nasale. La voie orale existe aussi mais sa biodisponibilité est mauvaise: La biodisponibilité absolue par voie orale est de 14 % en moyenne.. Les autres triptans passent la BHE ils ont également un effet sur la composante inflammatoire. Ils sont pris par voie orale de manière générale car ils ont une bonne biodisponibilité par cette voie .

Le tartrate d'ergotamine peut être utilisé en dernière intention en cas d'échec caractérisé des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou des triptans.

## 4. Dérivés ergotés

### a) *Dihydroergotamine*

#### (1) Mécanisme d'action

La dihydroergotamine présente une affinité moyenne à élevée pour divers sous-types de récepteurs sérotoninergiques. Elle possède une activité agoniste particulièrement puissante au niveau des récepteurs 5-HT<sub>1D</sub>, qui est supposée sous-tendre son efficacité antimigraineuse.

Cette activité agoniste entraîne une diminution de la fonction des neurones en rapport avec la 5-HT et, de ce fait, il y a un effet sur des éléments de la vascularisation crânienne et/ou elle prévient l'inflammation neurogène et la stimulation des récepteurs nociceptifs qui en résulte.

L'administration de DIERGOSPRAY solution pour pulvérisation nasale a un début d'action rapide. Lors des crises de migraines d'intensité légère à sévère, DIERGOSPRAY solution pour pulvérisation nasale atténue les maux de tête et les symptômes associés tels que la phonophobie et la photophobie.

#### (2) Indication

La dihydroergotamine est utilisée à partir de 16 ans pour le traitement des crises de migraine avec ou sans aura.

#### (3) Posologie

Une pulvérisation (0,5 mg) de DIERGOSPRAY solution pour pulvérisation nasale dans chaque narine dès l'apparition de la céphalée migraineuse.

Quinze minutes plus tard, chez les patients pour qui la première dose de DIERGOSPRAY solution pour pulvérisation nasale (1 mg) n'a pas été suffisante, une nouvelle pulvérisation (0,5 mg) peut être administrée dans chaque narine, aboutissant à une dose totale de quatre pulvérisations (2,0 mg) par crise.

La dose maximale de DIERGOSPRAY solution pour pulvérisation nasale à ne pas dépasser par 24h est de 2 mg (= 4 pulvérisations) et la dose maximale à ne pas dépasser par semaine est de 8 mg (= 16 pulvérisations).

Après le traitement d'une crise de migraine par DIERGOSPRAY solution pour pulvérisation nasale, un intervalle d'au moins 24 heures doit être respecté avant le traitement d'une nouvelle crise par la dihydroergotamine (en pulvérisation nasale ou sous forme injectable) ou par tout autre médicament contenant de l'ergotamine, du sumatriptan ou un autre agoniste des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine 1.

Après le traitement d'une seule crise de migraine dans les conditions décrites ci-dessus (1 mg ou 2 mg respectivement), le pulvérisateur et la solution pour pulvérisation doivent être jetés.

#### (4) Interaction médicamenteuse

L'association de la dihydroergotamine est absolument contre-indiquée avec :

- les inhibiteurs puissants du CYP3A4, le létermovir et le ritonavir entraîne un risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme) ou de poussées hypertensives
- le nirmatrelvir entraîne un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du médicament associé au nirmatrelvir boosté par le ritonavir
- l'ombitasvir associé au paritaprévir entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de l'alcaloïde de l'ergot de seigle vasoconstricteur par diminution de son métabolisme hépatique par la bithérapie
- les triptans entraîne un risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire
- la dalfopriline, la quinupristine, le diltiazem, l'efavirenz, les macrolides, le stiripentol ou le triclabendazole entraîne un ergotisme avec une possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle)

#### (5) Contre-indication

La dihydroergotamine est absolument contre-indiquée chez les patients présentant un(e) :

- accident ischémique transitoire
- antécédent d'accident ischémique transitoire
- affection artérielle sténosante
- angor de Prinzmetal
- angor instable
- artérite temporale
- état de choc
- hypersensibilité à l'un des composants
- hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle

- hypertension artérielle non contrôlée
- antécédent d'hypertension artérielle non contrôlée
- infection sévère
- insuffisance coronarienne
- insuffisance hépatique sévère
- migraine basilaire
- migraine familiale hémiplégique
- septicémie
- souffrance cérébrale
- antécédent de Souffrance cérébrale
- syndrome de Raynaud
- trouble circulatoire périphérique
- allaitement
- grossesse

(6) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents rencontrés (< 1 %) sont la congestion nasale, la rhinite, la bouffée de chaleur, la nausée ou la paresthésie.

b) *Ergotamine + caféine*

(1) Mécanisme d'action

L'ergotamine exerce une action tonique sur la musculature lisse vasculaire et présente une affinité particulière pour les récepteurs monoaminergiques (NA et HT) artériels, notamment au niveau du réseau carotidien externe.

L'ergotamine peut entraîner une vasoconstriction en stimulant les récepteurs alpha-adrénergiques et 5-HT. Elle présente une affinité modérée à élevée pour plusieurs sous-types de récepteurs sérotoninergiques, cependant son effet bénéfique sur la migraine est principalement lié à ses propriétés agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub>. La caféine augmente l'absorption intestinale de l'ergotamine. Par ailleurs, la caféine à une dose supérieure à 100 mg, pourrait avoir un effet antalgique adjuvant.



## (2) Indication

En association avec la caféine, l'ergotamine est utilisée dans le traitement en dernière intention de la crise de migraine en cas d'échec caractérisé des traitements recommandés (anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou triptans).

## (3) Posologie

La dose usuelle recommandée est de 1 à 2 mg de tartrate d'ergotamine (soit 1 à 2 comprimés), dès les prodromes de la crise. Si les symptômes réapparaissent après la prise du médicament, une deuxième prise est possible dans les 24 heures suivantes à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 à 3 heures entre les 2 prises. La dose maximale par jour ne doit en aucun cas dépasser 4 mg de tartrate d'ergotamine (soit 4 comprimés). Il est recommandé de comptabiliser le nombre de jours avec prise de traitement par mois. Le traitement devra être reconsidéré si le patient a besoin de plus de 2 jours de traitement par semaine depuis plus de trois mois en vue de la prescription d'un traitement de fond.

## (4) Interaction médicamenteuse

L'utilisation de Gynergene caféine est absolument contre-indiquée avec :

- les inhibiteurs puissants du CYP3A4, le létermovir et le ritonavir entraîne un risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme) ou de poussées hypertensives
- le nirmatrelvir entraîne un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du médicament associé au nirmatrelvir boosté par le ritonavir
- l'ombitasvir associé au paritaprévir entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de l'alcaloïde de l'ergot de seigle vasoconstricteur par diminution de son métabolisme hépatique par la bithérapie
- les triptans entraîne un risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire
- la dalfopristine, la quinupristine, le diltiazem, l'efavirenz, les macrolides, le stiripentol ou le triclabendazole entraîne un ergotisme avec une possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle)

## (5) Contre-indication

Le tartrate d'ergotamine associé à la caféine est contre-indiqué chez les patients présentant un(e) :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- affections prédisposant à des réactions angiospastiques : insuffisance coronarienne (en particulier angor instable ou spastique), états infectieux sévères, choc, maladie vasculaire oblitérante, maladies vasculaires périphériques telles que syndrome de Raynaud, hyperthyroïdie, antécédents d'accident ischémique transitoire ou de souffrance cérébrale ou d'hypertension artérielle mal contrôlée
- artérite temporale
- migraine hémiplégique ou basilaire
- insuffisances rénales ou hépatiques sévères
- grossesse et allaitement

#### (6) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et les vomissements.

### **B. Instauration du traitement de fond**

Le traitement de fond sera instauré par un neurologue ou un médecin spécialisé dans la prise en charge de la migraine. Cette instauration repose sur l'analyse des crises (fréquence, intensité, sévérité, retentissement sur la qualité de vie) et de la consommation médicamenteuse, données recueillies sur un agenda de migraine et un questionnaire de qualité de vie (HIT-6). Le traitement débutera par une monothérapie à dose faible et progressivement croissante.

Le traitement prophylactique est recommandé dès lors que la fréquence et l'intensité des crises génèrent un handicap familial, social et professionnel, mais aussi pour éviter un abus médicamenteux des traitements de crise (> 6 à 8 prises mensuelles depuis 3 mois, même efficaces).

Le pharmacien a pour rôle d'expliquer que le délai d'action est de 4 à 6 semaines et que l'objectif attendu par ce traitement de fond est la diminution de la fréquence ou de l'intensité des crises (suppression exceptionnelle).

Le prescripteur a le choix parmi plusieurs classes de médicaments et ce choix tient compte des caractéristiques du patient (pathologie et traitements associés, possibilité de grossesse) et du médicament (contre-indications, effets indésirables).

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

## 1. Bêta-bloquant

### a) *Propranolol*

#### (1) Mécanisme d'action

Le propranolol est un antagoniste compétitif des récepteurs adrénergiques beta1 et beta2. Il n'a pas d'activité agoniste sur les récepteurs adrénergiques bêta, mais possède une activité stabilisatrice de la membrane à des concentrations supérieures à 1 à 3 mg/litre, bien que de telles concentrations soient rarement atteintes pendant le traitement par voie orale.

Un blocage bêta compétitif a été démontré chez l'homme par un déplacement parallèle vers la droite dans la courbe « dose-fréquence cardiaque » de réponse aux bêta-agonistes tels que l'isoprénaline.

Le propranolol, comme les autres bêtabloquants, a des effets inotropes négatifs et est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque non contrôlée.

Le propranolol est un mélange racémique et la forme active du propranolol est l'isomère S (-). À l'exception de l'inhibition de la conversion de la thyroxine en triiodothyronine, il est peu probable que les propriétés auxiliaires additionnelles du propranolol R (+), par rapport au mélange racémique, donnent lieu à des effets thérapeutiques différents.

#### (2) Indication

Le propranolol est indiqué dans les cas suivants :

- angine de poitrine
- hypertension artérielle
- prévention à long terme contre une récurrence d'infarctus du myocarde après avoir récupéré suite à un infarctus aigu du myocarde

- cardiomyopathie obstructive hypertrophique
- tremblement essentiel
- arythmie cardiaque supraventriculaire
- arythmies cardiaques ventriculaires
- hyperthyroïdie et thyrotoxicose
- phéochromocytome (avec un alpha-bloquant)
- migraine
- prévention des hémorragies gastro-intestinales hautes chez les patients présentant une hypertension portale et des varices œsophagiennes

### (3) Posologie

Dans le cadre du traitement de fond de la migraine chez l'adulte : La posologie initiale est de 40 mg deux ou trois fois par jour, augmentée de cette même quantité à intervalles hebdomadaires en fonction de la réponse du patient. Une réponse au traitement est généralement observée aux posologies de 80 à 160 mg/jour en cas de migraine, et aux posologies de 120 à 240 mg/jour en cas de tremblement essentiel.

La posologie est identique aux adultes pour les enfants âgés de 12 ans et plus. Pour ceux âgés de moins de 12 ans : 20mg deux ou trois fois par jour.

### (4) Interaction médicamenteuse

Les bêtabloquants et les antagonistes calciques ayant des effets inotropes négatifs (par exemple verapamil, diltiazem) ont des effets additifs sur la conduction auriculoventriculaire et le nœud sinusal, en particulier chez les patients présentant une fonction ventriculaire altérée et / ou des anomalies de conduction SA ou AV. Cela peut provoquer une hypotension grave et une bradycardie. Il convient d'éviter l'association avec le propranolol, en particulier chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque.

L'utilisation concomitante d'agents sympathomimétiques, par exemple l'adrénaline, peut contrecarrer l'effet des bêta-bloquants. Des précautions doivent être prises lors de l'administration par voie parentérale de préparations contenant de l'adrénaline à des patients prenant des bêtabloquants car, dans de rares cas, une vasoconstriction, une hypertension et une bradycardie peuvent en résulter.

(5) Contre-indication

Le propranolol est contre indiqué dans les situation suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement
- maladie du sinus /bloc sino-auriculaire
- antécédents de bronchospasme ou d'asthme bronchique, bronchopneumopathie chronique obstructive
- acidose métabolique
- blocs auriculoventriculaires des second et troisième degrés
- prédisposition à l'hypoglycémie (comme après un jeûne ou en cas d'anomalie de réponse aux hypoglycémies)
- choc cardiogénique
- phéochromocytome non traité
- bradycardie sévère
- hypotension artérielle sévère
- troubles artériels périphériques sévères
- angor de Prinzmetal

(6) Effets indésirables

Le propranolol est habituellement bien toléré. Dans les études cliniques, les effets indésirables signalés sont généralement attribuables aux actions pharmacologiques du propranolol. Les plus fréquentes sont : troubles du sommeil et cauchemars, bradycardie, extrémités froides, syndrome de Raynaud, essoufflement, fatigue et/ ou lassitude. Cette liste n'est pas exhaustive.

*b) Metoprolol*

(1) Mécanisme d'action

Le métoprolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- une activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective
- un effet anti-arythmique
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque)

## (2) Indication

Le metoprolol est indiqué dans les cas suivants :

- traitement préventif de l'angor d'effort
- traitement de fond de la migraine

## (3) Posologie

Dans le cadre du traitement de fond de la migraine la dose usuelle est de 1 comprimé LP à 200 mg par jour ; chez certains patients ½ comprimé peut suffire.

## (4) Interaction médicamenteuse

Le metoprolol interagit, à titre d'association déconseillée, avec les molécules suivantes :

- diltiazem: il y a des troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement
- vérapamil: il y a des troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), trouble de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.
- fingolimod: il y a une potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénérergique.

Ces interactions nécessitent une surveillance clinique et un ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

## (5) Contre-indication

L'utilisation du metoprolol est contre-indiquée dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères
- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement
- choc cardiogénique

- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés
- angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie)
- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire)
- bradycardie (< 45-50 battements par minute)
- phénomène de Raynaud et troubles circulatoires périphériques, dans leurs formes sévères
- phéochromocytome non traité
- hypotension
- antécédent de réaction anaphylactique

## (6) Effets indésirables

Les effets indésirables sont généralement légers et réversibles.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration de metoprolol sont : asthénie, fatigue, vertige, céphalée, nausée, douleur abdominale, diarrhée, constipation, bradycardie, hypotension orthostatique, palpitation, froideur des extrémités et dyspnée d'effort. Cette liste n'est pas exhaustive.

## 2. Topiramate

### a) *Mécanisme d'action*

Le topiramate est classé comme un monosaccharide sulfamate-substitué. Le mécanisme précis par lequel le topiramate exerce son effet anticonvulsivant et son effet prophylactique sur la migraine n'est pas connu. Les études électrophysiologiques et biochimiques sur cultures de neurones ont identifié trois propriétés susceptibles de contribuer à l'efficacité antiépileptique du topiramate.

Les potentiels d'action générés de façon répétitive lors de la dépolarisation soutenue des neurones étaient bloqués par le topiramate de façon temps-dépendante, suggérant un blocage état-dépendant des canaux sodiques. Le topiramate augmentait la fréquence à laquelle l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) activait les récepteurs GABAA, et augmentait la capacité du GABA à induire l'influx d'ions chlorure dans les neurones, suggérant que le topiramate potentialise l'activité de ce neurotransmetteur inhibiteur.

Cet effet n'est pas bloqué par le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, de même le topiramate n'augmente pas la durée d'ouverture du canal, différenciant le topiramate des barbituriques qui ont un effet modulateur sur les récepteurs GABAA.

Le profil antiépileptique du topiramate étant sensiblement différent de celui des benzodiazépines, il pourrait avoir un effet modulateur sur un sous-type de récepteur GABAA insensible aux benzodiazépines. Le topiramate antagonise la capacité du kainate à activer le kainate/AMPA (acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique) sous-type du récepteur excitateur de l'acide (glutamate), mais n'a pas d'effet apparent sur le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au niveau du sous-type du récepteur NMDA. Ces effets du topiramate étaient concentration-dépendants dans la gamme de 1  $\mu$ M à 200  $\mu$ M, avec une activité minimum observée entre 1  $\mu$ M et 10  $\mu$ M.

De plus, le topiramate inhibe certaines isoenzymes de l'anhydrase carbonique. Cet effet pharmacologique est beaucoup plus faible que celui de l'acétazolamide, inhibiteur connu de l'anhydrase carbonique, et ne semble pas être un élément important de l'activité antiépileptique du topiramate.

Au cours des études précliniques, le topiramate a montré une activité anticonvulsivante dans les tests de convulsion maximale par électrochoc (MES) chez le rat et la souris et est efficace sur les modèles murins d'épilepsie, qui incluent les convulsions toniques et les absences chez le rat spontanément épileptique (SER) et les convulsions tonico-cloniques induites chez le rat par stimulation de l'amygdale ou par ischémie globale. Le topiramate est seulement faiblement efficace sur le blocage des convulsions cloniques induites par l'antagoniste du récepteur GABAA, le pentylènetétrazole.

#### *b) Indication*

En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées.

En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

Le topiramate est indiqué chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Le topiramate n'est pas indiqué dans le traitement de la crise.

#### *c) Posologie*

Dans le cadre du traitement de fond de la migraine, la posologie est la suivante :



Pour les adultes, la dose journalière est de 100 mg à administrer en deux prises. L'adaptation posologique doit débuter par 25 mg le soir pendant 1 semaine. La posologie est ensuite augmentée par palier de 25 mg/ jour par palier d'1 semaine.

En l'absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité suffisante, le traitement n'est pas recommandé chez les enfants.

#### *d) Interaction médicamenteuse*

Le topiramate étant un anticonvulsivant métabolisé il est contre-indiqué en prise avec le millepertuis. L'association des deux traitements présente un risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

#### *e) Contre-indication*

Le topiramate est contre indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Traitement prophylactique de la migraine chez la femme enceinte ou chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive hautement efficace.

#### *f) Effets indésirables*

Les effets indésirables les plus fréquents du topiramate sont : la rhino-pharyngite, la dépression, paresthésie, somnolence, sensation vertigineuse, nausée, diarrhée, fatigue, diminution du poids.

### 3. Amitriptyline

#### *a) Mécanisme d'action*

L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique et un analgésique. Elle a des propriétés anticholinergiques et sédatives importantes. Elle empêche la recapture, et entraîne donc l'inactivation de la noradrénaline et de la sérotonine dans les terminaisons nerveuses. La prévention de la recapture de ces neurotransmetteurs monoaminergiques potentialise leur action dans le cerveau. Cela semble être associé à une activité antidépresseur.

Le mécanisme d'action inclut également des effets de blocage des canaux sodiques, potassiques et NMDA tant au niveau central que médullaire. Les effets sur la noradrénaline, le sodium et les récepteurs NMDA sont des mécanismes connus impliqués dans l'entretien des douleurs neuropathiques, la prophylaxie des tensions chroniques de type céphalées et la prophylaxie des migraines. L'effet analgésique de l'amitriptyline n'est pas lié à ses propriétés antidépressives.

Les antidépresseurs tricycliques possèdent une affinité avec les récepteurs muscariniques et histaminiques H1 à différents degrés.

### *b) Indication*

L'amitriptyline est indiquée dans les situations suivantes :

- le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte
- le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte
- le traitement prophylactique des céphalées de tension chez l'adulte
- le traitement de fond de la migraine chez l'adulte
- le traitement de l'énurésie nocturne chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, après l'exclusion d'une pathologie organique, notamment une spina bifida et des troubles associés et en l'absence de réponse à tous les autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, y compris des antispasmodiques et des produits apparentés à la vasopressine. Ce médicament doit être prescrit uniquement par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de l'énurésie persistante

### *c) Posologie*

Dans le traitement de fond de la migraine la posologie est la suivante :

Chez l'adulte, les doses recommandées sont de 25 mg à 75 mg par jour le soir. Les doses de plus de 100 mg doivent être utilisées avec précaution. La dose initiale doit être de 10 à 25 mg le soir, elles peuvent être augmentées de 10 à 25 mg tous les 3 à 7 jours selon la tolérance. La dose peut être prise en une fois ou deux, une dose unique supérieure à 75 mg n'est pas recommandée. L'effet analgésique est normalement observé au bout de 2 à 4 semaines.

Chez le patient âgé de plus de 65 ans les doses de plus de 75 mg doivent être utilisées avec précaution.

L'amitriptyline ne doit pas être utilisée dans le traitement de la migraine chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

De manière générale c'est la dose efficace la plus faible qui doit être utilisée pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.

*d) Interaction médicamenteuse*

L'association avec les IMAO (inhibiteurs non sélectifs et sélectifs de type A (moclobémide) et B (sélégiline)) est contre-indiquée, elle présente un risque de « syndrome sérotoninergique ».

*e) Contre-indication*

L'amitriptyline est contre-indiquée dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active
- infarctus du myocarde récent
- bloc cardiaque, quel qu'en soit le degré, ou trouble du rythme cardiaque et insuffisance coronarienne
- le traitement concomitant par IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase) est contre-indiqué
- l'administration simultanée d'amitriptyline et d'IMAO peut entraîner un syndrome sérotoninergique (association de symptômes, dont notamment agitation, confusion, tremblements, myoclonie et hyperthermie)
- le traitement par amitriptyline peut être instauré 14 jours après l'arrêt d'IMAO non sélectifs et irréversibles et au moins un jour après l'arrêt du moclobémide réversible. Le traitement par IMAO peut être introduit 14 jours après l'arrêt de l'amitriptyline
- pathologie hépatique sévère

*f) Effets indésirables*

L'amitriptyline peut provoquer des effets secondaires similaires à ceux associés aux autres antidépresseurs tricycliques. Certains des effets secondaires indiqués ci-dessous, par exemple les céphalées, tremblements, troubles de l'attention, la constipation et la diminution de la libido, peuvent également être des symptômes de dépression et s'atténuent généralement lorsque l'état dépressif s'améliore.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : agressivité, somnolence, tremblement, étourdissements, céphalées, dysarthrie, troubles de l'accommodation, palpitation, tachycardie, hypotension orthostatique, nez bouché, sécheresse buccale, constipation, nausées, hyperthyroïdisme, prise de poids.

#### 4. Anticorps monoclonaux anti-CGRP

Selon la HAS, après échec d'au moins 2 traitements de fond cités au dessus, un anticorps monoclonal anti-CGRP ou la toxine botulinique A peuvent être utilisés en cas de migraine sévère ( $\geq 8$  jours/mois).

Le mécanisme d'action global à toutes les substances actives appartenant à la classe pharmaceutique des anticorps monoclonaux anti-CGRP est le suivants :

Ce sont des inhibiteurs du récepteur du Calcitonin Gene-Related Peptide, neuropeptide impliqué dans la physiopathologie de la migraine, sont utilisables dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte. Le CGRP est un neuropeptide qui module le signal nociceptif et un vasodilatateur qui a été associé à la physiopathologie de la migraine. Il a été montré que les taux de CGRP augmentent de manière significative pendant la crise de migraine et qu'ils reviennent ensuite à la normale avec le soulagement des céphalées. L'objectif de ces traitements va être de se lier de manière spécifique au CGRP et d'inhiber sa fonction au niveau du récepteur du CGRP. Ils n'ont pas d'activité significative sur les autres récepteurs de la famille des calcitonines.

Les anticorps monoclonaux anti-CGRP appartiennent à la liste I des médicaments et nécessitent une prescription qui est réservée aux spécialistes et aux services de neurologies.

En France, seul l'éptinezumab est remboursé mais il est réservé à un usage hospitalier.

##### a) *Eptinezumab*

###### (1) Indication

L'éptinezumab est indiqué dans le traitement de fond de la migraine.

(2) Posologie

Dans le cadre du traitement de fond de la migraine la posologie de l'éptinezumab est de 100 à 300 mg en une prise avec un intervalle de 12 semaine entre chacune d'elles. La seule modalité d'administration est la voie intraveineuse.

(3) Interaction médicamenteuse

L'éptinezumab est une substance active récemment mise sur le marché et il n'existe à ce jour pas d'interaction médicamenteuse connue.

(4) Contre-indication

L'éptinezumab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.

(5) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont : la fatigue, l'hypersensibilité, réaction anaphylactique, la réaction liée à la perfusion et la rhinopharyngite.

*b) Érenumab*

(1) Indication

L'érenumab est indiqué dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

(2) Posologie

La posologie recommandée dans le traitement de fond de la migraine est de 70 mg par prise toute les 4 semaines. Le produit est administré par voie sous cutanée.

(3) Interaction médicamenteuse

Aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue en raison des caractéristiques de l'enerumab.

(4) Contre-indication

L'enerumab est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

(5) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont : réactions d'hypersensibilité, constipation, prurit, spasmes musculaires, réaction au site d'injection.

c) *Galcanezumab*

(1) Indication

Le galcanezumab est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

(2) Posologie

La posologie recommandée est d'une dose de 120 mg une fois par mois avec une dose de charge de 240 mg à l'initiation. La voie d'administration est la voie sous-cutanée.

(3) Interaction médicamenteuse

Aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue en raison des caractéristiques du galcanezumab.

(4) Contre-indication

Le galcanezumab est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

(5) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont : la douleur et les réactions au site d'injection.

d) *Fremanezumab*

(1) Indication

Le fremanezumab est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte présentant au moins 4 jours de migraine par mois.

(2) Posologie

Il existe deux options posologiques : mensuelle ou trimestrielle. En administration mensuelle, la dose est de 225 mg et en administration trimestrielle elle est de 675 mg. Le mode d'administration est la voie sous-cutanée.

(3) Interaction médicamenteuse

Aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue en raison des caractéristiques du fremanezumab.

(4) Contre-indication

Le fremanezumab est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

(5) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont : présence de douleur au site d'injection, induration au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection.

## 5. Toxine botulinique A

### a) *Mécanisme d'action*

La toxine botulinique de type A bloque la libération périphérique d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques présynaptiques, en clivant la SNAP-25, une protéine impliquée dans le stockage et la libération de l'acétylcholine à partir des vésicules situées dans les terminaisons nerveuses.

Après un certain temps, de nouvelles terminaisons nerveuses se forment et les connexions se rétablissent.

### b) *Indication*

Elle est indiquée dans les cas de dysfonctionnement vésicale (hyperactivité vésicale idiopathique et traitement de l'hyperactivité detrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire chez les patients blessés médullaires ou atteint de sclérose en plaque), ainsi que dans le traitement prophylactique de la migraine chronique.

Le botox est également utilisé dans les cas de troubles de l'oculomotricité, de blépharospasme, de spasme hémifacial, torticolis spasmodique et hyperhidrose axillaire sévère.

### c) *Posologie*

L'administration se fait par des médecins spécialistes suivant un protocole (annexe 4).

### d) *Interaction médicamenteuse*

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucune interaction cliniquement significative n'a été rapportée. Cependant théoriquement, l'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé par d'autres médicaments (aminosides, curares, anticholinestérasiques, etc.) interférant directement ou indirectement avec la transmission neuromusculaire.

L'utilisation de tels médicaments doit se faire avec prudence chez les patients traités par toxine botulinique.

L'effet de l'administration, concomitante ou séparée de plusieurs mois, de différents sérotypes de neurotoxine botulinique, n'est pas connu. Une faiblesse neuromusculaire excessive peut être



exacerbée par l'administration d'une autre toxine botulinique avant la disparition totale des effets de la toxine botulinique administrée précédemment.

*e) Contre-indication*

Le botox est contre indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- myasthénie grave
- en présence d'une infection au(x) site(s) d'injection

*f) Effets indésirables*

Dans le cadre du traitement des migraines chronique par botox les effets indésirable fréquents sont : céphalées, parésie faciale, pose palpébrale, prurit, éruption cutanée, douleur cervicale, myalgie, douleur musculo-squelettique, raideur musculo-squelettique, spasme, contracture et faiblesse musculaire.

La toxine botulinique A (Botox) constitue une option médicamenteuse supplémentaire en traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine. En l'absence de donnée comparative par rapport aux anti-CGRP, le choix du traitement devra se faire selon les caractéristiques des patients, l'efficacité des molécules et leur profil de tolérance associé à différentes contre-indications.

## 6. Autres médicaments indiqués dans le traitement de fond

*a) Flunarizine*

(1) Mécanisme d'action

La flunarizine possède une action antihistaminique H1, antidopaminergique et anticholinergique.

La flunarizine est un antagoniste calcique sélectif. Son utilisation dans le traitement de fond de la migraine reposerait en outre sur l'opposition de façon sélective à l'entrée des ions calciques de la cellule. La flunarizine n'a pas d'effet sur la contractilité ou la conduction cardiaque.

(2) Indication

L'indication de la flunarizine est le traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.

(3) Posologie

La posologie chez l'adulte est de 5 mg par jour en prise le soir, ce qui correspond à 1/2 comprimé. En l'absence de réponse au bout de 8 semaines le patient sera considéré comme non répondeur et le traitement sera arrêté. La durée de traitement ne doit pas dépasser 6 mois. La posologie du sujets âgés de plus de 65 ans et de l'enfant de plus de 12 ans est la même. Cependant l'administration au enfant de plus de 12 ans doivent avoir un caractère exceptionnel, seulement quand la migraine est invalidante.

(4) Interaction médicamenteuse

La prise du traitement associée à l'alcool est déconseillée car cela majore l'effet sédatif. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite des véhicules et l'utilisation de machines.

(5) Contre-indication

La flunarizine est contre-indiquée dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- symptômes préexistants de la maladie de Parkinson
- antécédents de symptômes extrapyramidaux
- maladie dépressive ou antécédents de syndrome dépressif récurrents

(6) Effets indésirables

Les effets indésirables de la flunarizine les plus fréquents sont la prise de poids, l'augmentation de l'appétit, la dépression, l'insomnie, la somnolence, la constipation, les nausées, la fatigue, la myalgie et les irrégularité menstruelles.

b) *Oxétorone*

(1) Mécanisme d'action

Le fumarate d'oxétorone est un antihistaminique H1 qui possède aussi des propriétés antagonistes de la sérotonine et la dopamine. Il possède également des propriétés antalgiques et antiémétiques.

(2) Indication

La prise d'oxétorone est indiquée dans le traitement de fond de la migraine.

(3) Posologie

La posologie est de 1 à 2 comprimés par jour, dans les cas rebelles la posologie peut être portée exceptionnellement à 3 comprimés. Les doses doivent être prises au repas du soir et au coucher.

(4) Interaction médicamenteuse

Les médicaments sédatifs sont déconseillés en association. Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

(5) Contre-indication

La prise d'oxétorone est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance ou à l'un des excipients de la composition.

(6) Effets indésirables

Aucun effet indésirable fréquent n'est connu. Cependant à dose élevée, de la somnolence et un syndrome extrapyramidal ont été observés.

c) *Pizotifene*

(1) Mécanisme d'action

Le pizotifène est un dérivé tricyclique. Il possède des propriétés antisérotoninergique et antihistaminique. Il est également faiblement anticholinergique. Il modifie le terrain migraineux en s'opposant à plusieurs niveaux aux médiateurs chimiques responsables de la crise migraineuse. D'autre part, il exerce un léger effet anti-dépresseur entraînant une élévation modérée de la thymie.

(2) Indication

La prise de pizotifène est indiquée dans le traitement de fond de la migraine.

(3) Posologie

Ce traitement est réservé à l'adulte et l'enfant âgé de plus de 12 ans (à titre exceptionnel). En raison de la sensation de somnolence qui peut survenir en début de traitement une courte période d'adaptation est généralement nécessaire. La posologie est donc croissante. Les 3 premiers jours il convient de prendre 1 comprimé le soir, puis un le matin et un le soir les 3 jours suivants. Enfin à partir du 7ème jour 1 ou 2 comprimés matin et soir. La posologie efficace habituellement suffisante est de 3 comprimés par jour, elle peut être augmentée jusqu'à 6 comprimés.

Ce traitement de fond est un traitement quotidien permanent.

#### (4) Interaction médicamenteuse

L'association à la prise de boissons alcoolisées est déconseillée en raison du risque de majoration de l'effet sédatif. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.

#### (5) Contre-indication

La prise de pizotifène est contre-indiquée dans les cas suivants :

- hypersensibilité au pizotifène ou à l'un des constituants du médicament
- glaucome à angle fermé
- troubles uréthro-prostatiques
- enfant de moins de 12 ans

#### (6) Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents sont la prise de poids et l'augmentation de l'appétit, la sédation, les nausées, la sécheresse buccale et l'asthénie.

## **IV. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge**

### **A. Informer, conseiller et orienter le patient**

#### **1. Les atouts du pharmacien**

La proximité et la disponibilité du pharmacien et de son équipe lui permettent de dispenser des médicaments mais aussi de remplir d'autres missions de santé publique : le conseil des patients sur leurs traitements et pathologies, l'éducation thérapeutique, la prévention, le dépistage ou encore l'orientation de ses patients vers les professionnels de santé.

Au 1<sup>er</sup> janvier 2019, on comptait en France 21 665 pharmacies d'officine qui assurent un maillage territorial optimal. Ces officines sont ouvertes du lundi au samedi et un système de garde permet d'avoir toujours près de chez soi une pharmacie ouverte les nuits ainsi que les dimanches et jours fériés.

Du fait de sa grande proximité et disponibilité, le pharmacien demeure à l'écoute de ses patients. Le pharmacien est soumis au secret professionnel ainsi le patient peut se confier sans crainte lorsqu'il le souhaite.

#### **2. Demande spontanée d'antalgiques**

En officine, il existe des traitements ne nécessitant pas de prescription médicale. Ce sont les médicaments en libre accès. Parmi eux, il y a des antalgiques tels que les AINS ou le paracétamol. Ces médicaments sont utilisés pour soulager les douleurs légères à modérées comme celle de la migraine. Face à une demande spontanée de ces antalgiques, le pharmacien doit toujours informer le patient des modalités de prise, de la posologie ainsi que des effets indésirables de ces traitements. Le but du pharmacien d'officine est d'obtenir du patient des informations suffisantes pour évaluer la conduite à tenir et dispenser en toute sécurité.

Les questions pour le recueil des informations préalables sont :

« A quelle personne le médicament est-il destiné ? »

« Quel problème souhaitez-vous soigner ? »

« Quels autres traitements réguliers prenez-vous ? »

« Avez-vous déjà utilisé précédemment ce médicament et qu'en connaissez-vous ? »

« Avez-vous des allergies connues ? »

Il faut alors vérifier l'adéquation entre la demande et le but thérapeutique. La dispensation inclut l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale et/ou de la demande du patient (qui peut concerner des produits de santé non-prescrits) et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du produit de santé. S'il n'y a pas d'adéquation entre la demande et le but thérapeutique, le pharmacien peut refuser la délivrance des médicaments demandés et il doit orienter le patient vers une consultation médicale.

Le pharmacien a le devoir d'informer le patient sur la nécessité d'une consultation médicale en cas de non amélioration des symptômes ou d'apparition de signes d'aggravations.

### 3. Orientation vers un médecin

Si un Français sur 5 souffre de migraine, 80 % d'entre eux ne sont pas suivis médicalement. Peut-être parce que la migraine n'est souvent pas considérée comme une maladie. « Si le médecin n'est pas consulté, le pharmacien, lui, est le professionnel de santé fréquemment sollicité par les patients qui utilisent des antalgiques en automédication », indique le Dr Anne Donnet, présidente de la Société française d'études des migraines et des céphalées (SFEMC), lors d'une conférence de presse (46). Le pharmacien semble donc en bonne place pour détecter les migraineux qui s'ignorent. En proposant un test simple (ID Migraine) en 3 questions :

Au cours des 3 derniers mois, en même temps que vos maux de tête, vous avez :

- eu des nausées et/ou vomissements ?
- été gêné par la lumière ?
- été limité dans votre capacité à travailler, étudier ou faire ce que vous deviez faire pendant au moins une journée ?

Si au moins 2 réponses sur 3 sont positives, une consultation médicale s'impose.

Pour un patient migraineux, le médecin va établir un diagnostic en se basant sur les critères définis par l'ICHD-3. En suivant les recommandations du Vidal, le médecin va instaurer un traitement de la crise de migraine.

## **B. Prévention des risques liés à l'automédication**

Le pharmacien joue un rôle de prévention dans la prise en charge de la migraine. Il veille à ce que les patients migraineux n'abusent pas des antalgiques qu'ils peuvent obtenir sans prescription médicale. Ces patients utilisent le paracétamol ou l'ibuprofène en automédication pour soulager leur céphalée.

Le Conseil National de l'Ordre des Médecins a donné une définition de l'automédication dans un rapport datant de février 2001 : « l'automédication est l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM, avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens ».

Près d'un patient migraineux sur deux pratique l'automédication. Plusieurs d'entre eux sont « fatalistes » et pensent qu'ils ne peuvent rien changer à leurs symptômes ; d'autres considèrent qu'il s'agit d'un « simple mal de tête » et non d'une pathologie qui nécessite une consultation médicale.

Les risques liés à l'automédication sont que le patient développe des céphalées chroniques par abus médicamenteux.

Les céphalées chroniques par abus médicamenteux correspondent à des céphalées présentes plus de 15 jours par mois et plus de 4 heures par jour en l'absence de traitement, depuis plus de 3 mois, sans origine lésionnelle. Il peut s'agir d'une céphalée au départ épisodique (comme par exemple des crises de migraine), qui devient chronique notamment par la prise abusive de traitements médicamenteux.

Le pharmacien conseillera à son patient d'aller consulter un médecin ou un spécialiste pour améliorer sa prise en charge.

## **C. Renouvellement du traitement de la crise**

### **1. Prévention de la chronicité**

En cas de soulagement significatif et de bonne tolérance du traitement 2 heures après 1 prise unique, le traitement ne doit pas être modifié.



Il est recommandé de faire un interrogatoire du patient qui prend une thérapeutique antimigraineuse par 4 questions afin d'en évaluer l'efficacité. Les questions sont :

- êtes-vous suffisamment soulagé une à deux heures après la prise de ce traitement ?
- utilisez-vous une seule prise de ce traitement dans la journée ?
- ce traitement est-il efficace sur au moins deux crises sur trois ?
- ce traitement est-il bien toléré ?

Si 4 réponses sont positives, il faut laisser le traitement en place. Si une réponse est négative, il faut une réévaluation du traitement.

Si le patient est un migraineux connu et que l'évaluation de son précédent traitement non spécifique révèle une inefficacité à 2 heures, et/ou plusieurs prises, et/ou une mauvaise tolérance, et/ou une reprise d'activité retardée et anormale, l'ordonnance pour la crise suivante comportera un AINS à prendre d'emblée et un triptan ou un dérivé ergoté à prendre en l'absence de soulagement 2 heures après la prise de l'AINS.

Une deuxième prise de triptan n'est justifiée qu'en cas de récurrence (récidive de la crise de migraine dans les 24 heures après le soulagement de la crise initiale).

Il est possible de rencontrer des céphalées récurrentes chez le patient migraineux sous triptan. Elles apparaissent lorsque le patient prend un triptan lors de la crise de migraine qui arrête la sensation de douleur. Puis il observe une reprise de la migraine 6 à 12h après la prise du médicament. Ce symptôme est favorisé par une utilisation prolongée et injustifiée des triptans. Des céphalées récurrentes sont également retrouvées lors du syndrome de sevrage s'il y a un usage abusif pouvant mener à un effet rebond. Cet effet rebond peut se voir chez les patients qui ont beaucoup de crises de migraine et qui prennent donc beaucoup de triptans. C'est un effet indésirable fréquent chez le patient migraineux sévère. Le pharmacien doit prévenir le patient des risques potentiels d'un usage abusif des antimigraineux comme les triptans.

Les médicaments associant la caféine au paracétamol ou à l'aspirine ne sont pas recommandés car il y a un risque d'abus médicamenteux plus important qu'en monothérapie.

Il est recommandé d'éviter les opioïdes seuls ou en association car il existe une augmentation du risque d'abus médicamenteux, voire d'une addiction.

Il est recommandé de comptabiliser le nombre des prises mensuelles d'antimigraineux, spécifiques ou non spécifiques, pour dépister un éventuel abus médicamenteux.

## 2. Éviction des facteurs déclenchants

Le travail du pharmacien est d'aider le patient à identifier précisément les facteurs déclenchants afin qu'il puisse par la suite adapter son mode de vie pour les éviter. Pour cela, le pharmacien peut conseiller au patient de remplir un agenda de crise (annexe 3). La tenue d'un agenda des crises est recommandée pendant 6 mois (date de survenue, durée, intensité de la douleur, traitement prescrit ou non).

La personne atteinte de migraine recherchera alors le repos, à s'allonger dans le noir sans aucun bruit afin d'apaiser sa douleur, à limiter les facteurs de stress et le surmenage, à respecter des rythmes de sommeil naturels (se coucher à la même heure tous les jours) et à proscrire alcool et tabac. Il est recommandé d'exercer une activité physique relaxante (marche, vélo).

Chez les patients diagnostiqués migraineux, les conseils à donner aux patients sont nombreux et permettent parfois d'éviter un traitement médicamenteux. Toutefois, ils ne suffisent que rarement, mais ajoutés aux traitements ils peuvent améliorer leur qualité de vie. Il est important de rappeler aux patients que l'évitement des facteurs à l'origine de leur crise permet ainsi de limiter le recours aux médicaments.

## 3. Traitements non médicamenteux et conseils du pharmacien

Des thérapies alternatives telles que la relaxation et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent également être utilisées chez certains patients. La relaxation, le rétrocontrôle et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress sont préférables aux traitements médicamenteux en première intention dans le traitement de fond de la migraine chez l'enfant et l'adolescent.

### *a) Relaxation*

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

- une meilleure maîtrise de soi, notamment face aux réactions anxieuses liées à l'apparition des crises
- le relâchement des tensions musculaires et donc l'amélioration de la composante douloureuse liée à ces tensions

- la réduction de l'hyperactivité sympathique (tachycardie, sueurs) liée au stress. Le patient migraineux acquiert ainsi un sentiment de maîtrise sur ses symptômes

Il existe deux techniques de relaxation: la relaxation musculaire progressive et la respiration abdominale (ou profonde).

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

Cette technique contribue à diminuer la tension musculaire et peut favoriser la détente avant le sommeil. Le protocole que le pharmacien peut conseiller est:

1. Asseyez-vous ou étendez-vous sur le dos dans une pièce calme et confortable, puis fermez les yeux.
2. Serrez les poings pendant cinq secondes, puis relâchez. Répétez l'exercice trois fois. Soyez attentif aux diverses sensations que vous éprouvez alors que vous contractez (tension) et décontractez (relaxation) vos muscles.
3. Répétez cette étape avec tous les groupes musculaires : les bras, les épaules, le thorax, l'abdomen, le dos, les hanches, les cuisses, les mollets et les pieds. Commencez soit par les pieds, soit par la tête et continuez tout le long du corps.

Au départ, cet exercice prendra peut-être environ 20 minutes. Avec la pratique, vous arriverez à le faire en cinq minutes environ.

La respiration profonde aide à se détendre et à mieux gérer son stress. Le protocole est:

1. Asseyez-vous ou étendez-vous sur le dos dans une pièce calme et confortable, puis fermez les yeux.
2. Placez une main au centre de la poitrine et l'autre sur le bas des côtes, là où commence l'abdomen.
3. Pensez à votre ventre comme à un ballon. Inspirez lentement et profondément par le nez. Laissez entrer l'air lentement jusqu'à ce que l'abdomen soit pleinement gonflé.
4. Expirez lentement jusqu'à ce que les poumons soient vides.
5. Répétez cet exercice à plusieurs reprises. À chaque fois, vous vous sentirez de plus en plus détendu. Durant l'exercice, vous devriez sentir uniquement votre abdomen se soulever.

*b) Rétrocontrôle (biofeedback)*

C'est une technique amenant le patient à prendre conscience de certaines fonctions corporelles en vue de les contrôler dans une certaine mesure. Cette méthode est souvent utilisée de concert avec des techniques de relaxation. Il s'agit sans doute de la démarche thérapeutique non médicamenteuse la mieux reconnue, largement utilisée aux États-Unis, mais encore très peu au Canada.

*c) Thérapies cognitives et comportementales*

Les thérapies cognitivo-comportementales ont pour but d'éduquer le patient sur sa pathologie, de lui permettre de gérer son stress et de faire face à ses émotions. Cette démarche amène le patient à découvrir de quelle manière ses pensées et comportements influencent les symptômes de la migraine. Une fois les pensées et comportements nocifs identifiés, il apprend à les remplacer par des comportements positifs.

*d) Autres conseils et mesures hygiéno-diététiques*

Le pharmacien peut conseiller l'utilisation de poche « chaud-froid ». L'action du froid sur la contraction des vaisseaux dilatés entraîne un soulagement significatif de la douleur. La poche peut être placée au réfrigérateur et utilisée en cas de besoin. Des séances d'acupuncture peuvent aussi être proposées par le pharmacien.

Parmi les thérapies complémentaires, le pharmacien peut conseiller l'utilisation de médicaments ou de compléments en :

- homéopathie
- phytothérapie
- aromathérapie
- gemmothérapie

Ces thérapies n'ont prouvé aucune efficacité dans le traitement de la migraine.

Le pharmacien conseille aux patients migraineux des mesures hygiéno-diététiques :

- avoir un temps de sommeil régulier (7 à 8 heures de sommeil par nuit)

- manger à des heures régulières pour éviter les variations glycémiques
- bien s'hydrater (environ 2 litres par jour)
- pratiquer une activité physique régulière

#### **D. Renouveaulement du traitement de fond**

Après 3 mois, il faut évaluer l'efficacité du traitement de fond. L'objectif de ce traitement de fond va être d'espacer les crises et de diminuer leur fréquence (diminuer de 50% les crises et/ou des crises moins sévères et/ou moins longues et/ou moins handicapantes).

S'il s'avère efficace, ce traitement sera poursuivi pendant 6 à 12 mois. Puis, le médecin prescrira une posologie décroissante jusqu'à l'arrêt complet du traitement de fond.

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

En cas d'échec de deux traitements de fond et en cas de migraines sévères (plus de 8 jours par mois), il faudra utiliser les anticorps monoclonaux anti-CGRP ou la toxine botulinique de type A.

## Conclusion

La migraine est une pathologie qui occasionne des douleurs pouvant être très invalidantes pour les personnes qui en souffrent. En effet, la migraine est une maladie évolutive, qui nécessite un suivi médical régulier et une adaptation des traitements. Encore trop de patients ignorent leur maladie, trop de patients n'ont pas un suivi et une prise en charge adaptée.

Lieu d'écoute, de confidentialité et de proximité, l'officine joue un rôle essentiel dans l'amélioration de la prise en charge de la maladie migraineuse.

Les pharmaciens doivent être vigilants face à cette pathologie afin d'éviter les abus médicamenteux, mais surtout faire en sorte qu'une prise en charge efficace soit mise en place.

Des hôpitaux et des cliniques comme le Centre d'Urgence des Céphalées (CUC) de l'Hôpital Lariboisière se sont spécialisés dans la prise en charge de la douleur des crises de migraine. Les patients qui ont des crises sévères rebelles aux traitements doivent être orientés vers ces structures spécialisées afin d'améliorer leur prise en charge et leur qualité de vie.

Le pharmacien pourrait mettre en place un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) pour la prise en charge de la migraine en collaboration avec les autres professionnels et des associations de patients. Le pharmacien aura une place et un rôle important à jouer dans ce genre de programme d'ETP comme il le fait dans les programmes déjà existants dans la prise en charge du diabète ou de l'asthme.

## Annexes

### Annexe 1 : Questionnaire MIDAS

#### QUESTIONNAIRE MIDAS

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

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

**On détermine 4 grades :**

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pour calculer votre score total, additionnez les points obtenus pour chaque colonne.

Veuillez montrer les résultats de ce questionnaire (HIT-6) à votre médecin

**Score Total**

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

Les scores sont compris entre 36 et 78





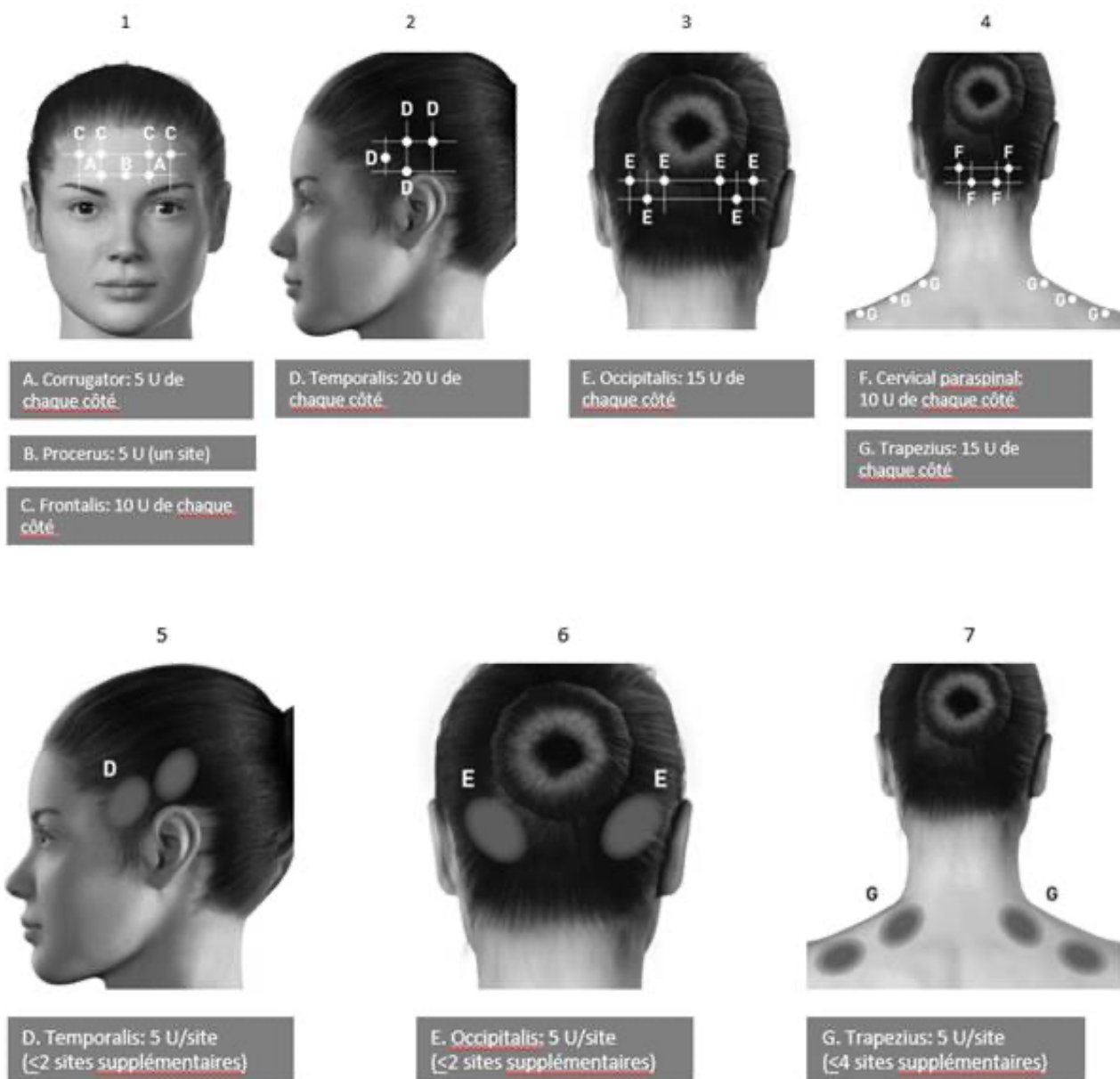
Agenda de la migraine (semestre)

J	Médicaments			Médicaments			Médicaments			Médicaments			Médicaments		
	D	I	FD	D	I	FD	D	I	FD	D	I	FD	D	I	FD
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															
21															
22															
23															
24															
25															
26															
27															
28															
29															
30 /31															

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

Besoin d'aide pour comprendre vos maux de tête?  
 Rendez-vous sur le site de la Société Française d'Étude des Migraines et Céphalées :  
<https://sfemc.fr/> pour des informations validées par des spécialistes

Annexe 4 : Protocole botox



Zones de la tête/du cou	Dose recommandée
	<b>Dose totale (nombre de sites d'injection<sup>a</sup>)</b>
Corrugator <sup>b</sup>	10 Unités (2 sites)
Procerus	5 Unités (1 site)
Frontalis <sup>b</sup>	20 Unités (4 sites)
Temporalis <sup>b</sup>	40 Unités (8 sites) à 50 Unités (jusqu'à 10 sites)
Occipitalis <sup>b</sup>	30 Unités (6 sites) à 40 Unités (jusqu'à 8 sites)
Muscles cervicaux paraspinaux <sup>b</sup>	20 Unités (4 sites)
Trapezius <sup>b</sup>	30 Unités (6 sites) à 50 Unités (jusqu'à 10 sites)
<b>Dose totale comprise entre:</b>	<b>155 Unités à 195 Unités(31 à 39 sites)</b>

## Bibliographie

- 1) Popko Lutz: Some Notes on Papyrus Ebers, Ancient Egyptian Treatments of Migraine, and a Crocodile on the Patient's Head, 2018. <https://muse.jhu.edu/pub/1/article/698176> ; Consulté le 28/02/2023
- 2) Giraud Pierric, Chauvet Sylvie: La Migraine, 2019. [https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=lang\\_fr&id=gbvEDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT4&dq=ar%C3%A9t%C3%A9e+de+cappadoce+migraine&ots=pNximG8liV&sig=X9MkXirbXXb4rW9qmFLhgoQzT1E&redir\\_esc=y#v=onepage&q=ar%C3%A9t%C3%A9e%20de%20cappadoce%20migraine&f=false](https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=lang_fr&id=gbvEDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT4&dq=ar%C3%A9t%C3%A9e+de+cappadoce+migraine&ots=pNximG8liV&sig=X9MkXirbXXb4rW9qmFLhgoQzT1E&redir_esc=y#v=onepage&q=ar%C3%A9t%C3%A9e%20de%20cappadoce%20migraine&f=false) Consulté le 28/02/2023
- 3) Gobel Hartmut: ICHD-3, Migraine. <https://ichd-3.org/1-migraine/> ; Consulté le 22/02/2022
- 4) Moisset Xavier: Migraine: Recommandations françaises 2021, 2022 journée des jeunes neurologues. [www.cen-neurologie.fr](http://www.cen-neurologie.fr) ; Consulté le 28/02/2023
- 5) Roberto Flores Guevara, Jean Louis Oliveras, Hélène Carteron, Paul Janiaud: La migraine : connaissances descriptives, traitements et prévention. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 1998. <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570659> Consulté le 28/02/2023
- 6) Lantéri-Minet Michel: Les Céphalées en 30 leçons (deuxième édition), Épidémiologie et impact des céphalées. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229473953800002X> ; Consulté le 24/02/2022
- 7) Physiotek: Histoire – La Clinique de la Tête. <https://lacliniquedelatete.ca/corpus/2-1-histoire/> ; Consulté le 20/11/2022
- 8) Gobel Hartmut: ICHD-3, Other primary headache disorders. <https://ichd-3.org/other-primary-headache-disorders/> ; Consulté le 22/02/2022
- 9) Clinique de la migraine, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital universitaire Robert-Debré: <http://migraine-robertdebre.aphp.fr/> ; Consulté le 24/02/2022
- 10) Collège des Enseignants de Neurologie: Céphalée inhabituelle aiguë et chronique chez l'adulte et l'enfant. <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/cephalee-inhabituelle-aigue-chronique-ladulte-lenfant> ; Consulté le 22/02/2022
- 11) Haute Autorité de Santé: Éducation thérapeutique du patient (ETP). [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp) ; Consulté le 17/11/2022
- 12) Koichi Shibata: Historical background of researches in headache. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16218378/> ; Consulté le 20/11/2022
- 13) Lardreau Esther: La migraine : biographie d'une maladie, 2014. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01886258> ; Consulté le 21/11/2022
- 14) Migraine.fr: La migraine : généralités. <https://www.migraine.fr/migraine/generalites/> ; Consulté le 24/02/2022

- 15) Centre de la migraine de l'enfant: la migraine de l'enfant. [http://www.migraine-enfant.org/0\\_accueil.htm](http://www.migraine-enfant.org/0_accueil.htm) ; Consulté le 24/02/2022
- 16) Gaudin Anne-Françoise: La migraine en France: 10 ans après, 2004, John Libbey Eurotext. <https://books.google.fr/books?id=fmRrD4nnwEoC> ; Consulté le 22/02/2022
- 17) Lucas C. : La vasodilatation a-t-elle un rôle dans la migraine ? Oui. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378714009114> ; Consulté le 20/11/2022
- 18) Dodick David W: Migraine, The Lancet, 2018. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618304781> ; Consulté le 21/09/2021
- 19) Sacks Oliver, Migraine - Diagnostic, causes, traitements. <https://books.google.fr/books?id=oTaDDwAAQBAJ> ; Consulté le 22/11/2022
- 20) Meimoun Sacha: Migraine : de simples maux de têtes ?, 2019. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02163576> ; Consulté le 21/09/2021
- 21) Ameli.fr: Migraine. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine> ; Consulté le 24/02/2022
- 22) Inserm.fr: Migraine · Inserm, La science pour la santé. <https://www.inserm.fr/dossier/migraine/> ; Consulté le 24/02/2022
- 23) Collège des Enseignants de Neurologie: Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face. <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/migraine-nevralgie-du-trijumeau-algies-face> ; Consulté le 24/02/2022
- 24) Achina Messoud, Katsarava Zaza, Do Thien Phu, Buse Dawn C., Pozo-Rosich Patricia, Ozge Aynur, Krymchantowski Abouch V., Lebedeva Elena R., Ravishankar Krishnamurthy, Yu Shengyuan, Sacco Simona, Ashina Sait, Younes Samaira, Steiner Timothy J., Lipton Richard B.: Migraine: epidemiology and systems of care, 2021. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32160-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32160-7/fulltext) ; Consulté le 24/02/2022
- 25) Burch Rebecca C., Buse Dawn C., Lipton Richard B.: Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563224/> ; Consulté le 24/02/2022
- 26) Sides : Migraines, céphalées et algies de la face: Planifier la prise en charge et l'éducation thérapeutique d'un patient migraineux. <https://sides.uness.fr/elearning> ; Consulté le 26/02/2022
- 27) De Diego E., Gillet D., Mick G.: Modèle organisationnel d'un programme d'éducation thérapeutique destiné aux patients migraineux en situation ou avec risque de chronicisation ou d'abus d'usage de traitements, 2011. <https://doi.org/10.1007/s11724-011-0271-7> ; Consulté le 17/11/2022
- 28) Géraud G.: Physiopathologie de la migraine, 2010. <https://doi.org/10.1007/s11724-010-0203-y> ; Consulté le 22/11/2022
- 29) Société Française de Neurologie: Présentation sur les céphalées, 2013. <https://www.sf-neuro.org/specialites/presentation-cephalees> ; Consulté le 24/02/2022

- 30) Desamericq Gaëlle, Revol Anne, Laforest Laurent, Chamba Geneviève, Bauguil Gisèle, Ritleng Cécile, Van Ganse Eric: Prise en charge de la migraine : enquête en pharmacie, 2009. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595716306424> ; Consulté le 06/12/2021
- 31) Fournier Perrine: Prise en charge des migraines à l'officine, 2017. [https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th\\_Pharma/2017/2017LIL2E170.pdf](https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2017/2017LIL2E170.pdf) ; Consulté le 21/02/2022
- 32) Lanteri-Minet M., Valade D., Géraud G., Lucas C., Donnet A.: Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant, 2013. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378712010466> ; Consulté le 23/11/2020
- 33) Haute Autorité de Santé: Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272212/fr/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-de-la-migraine-chez-l-adulte-et-chez-l-enfant-aspects-cliniques-et-economiques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272212/fr/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-de-la-migraine-chez-l-adulte-et-chez-l-enfant-aspects-cliniques-et-economiques) ; Consulté le 22/11/2022
- 34) Kerrou Anissa, Brunet Claude: Prise en charge thérapeutique d'une pathologie sous-estimée: la migraine, 2014. <http://www.sudoc.abes.fr/cbs/DB=2.1//SRCH?IKT=12&TRM=183896688&COOKIE=U10178,Klecteurweb,D2.1,E175255dc-12e,I250,B341720009+,SY,QDEF,A%5C9008+1,,J,H2-26,,29,,34,,39,,44,,49-50,,53-78,,80-87,NLECTEUR+PSI,R91.168.110.254,FN> ; Consulté le 21/02/2022
- 35) Donnet Anne, Ducros Anne, Radat Françoise, Allaf Bashar, Chouette Isabelle, Lanteri-Minet Michel: Severe migraine and its control: A proposal for definitions and consequences for care, 2021. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03660736> ; Consulté le 20/11/2022
- 36) Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées: SFEMC - Bienvenue sur la SFEMC. <https://www.sfemc.fr/> ; Consulté le 23/11/2020
- 37) Boissel Jean-Pierre, Brodin Marc: Simple migraine, ou céphalée nécessitant une neuro-imagerie ? , 2006. [https://www.jle.com/en/revues/med/e-docs/simple\\_migraine\\_ou\\_cephalee\\_necessitant\\_une\\_neuro\\_imagerie\\_271456/breve.phtml?tab=texte](https://www.jle.com/en/revues/med/e-docs/simple_migraine_ou_cephalee_necessitant_une_neuro_imagerie_271456/breve.phtml?tab=texte) ; Consulté le 22/02/2022
- 38) Lantéri-Minet M., Nachit-Ouinekh F., Mihout B., Slama A., El Hasnaoui A.: The treatment of migraine by pharmacists: a French multicenter study, 2004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15103269/> ; Consulté le 21/02/2022
- 39) Dr Mawet Jérôme: Fiche Patient Migraine. <https://sfemc.fr/professionnels/documentations-patients/> ; Consulté le 23/11/2020
- 40) Mécanisme de la migraine. <https://www.docteurlic.com/encyclopedie/mecanisme-de-la-migraine.aspx> Consulté le 05/03/2023
- 41) Alexandre Chung: Les nouveaux traitements antimigraineux, 2020. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03096689> Consulté le 05/03/2023
- 42) Vidal: Vidal Recos - Migraine. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/migraine-1478.html#prise-en-charge> Consulté le 06/03/2023
- 43) Chastel: Prise en charge de la crise de migraine à l'officine, 2012. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr> Consulté le 06/03/2023

- 44) Ministère de la Santé: Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result> Consulté le 07/03/2023
- 45) Le moniteur des pharmacies: Botox : sur le front de la migraine, 2022. <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/botox-sur-le-front-de-la-migraine.html> Consulté le 07/03/2023
- 46) Le moniteur des pharmacies: Migraine : comment la détecter au comptoir, 2015. <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/150416-migraine-la-detecter-au-comptoir.html> Consulté le 08/03/2023
- 47) Le moniteur des pharmacies: Sept spécialités indiquées dans la migraine déremboursées le 15 octobre, 2012. <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/sept-specialites-indiquees-dans-la-migraine-deremboursees-le-15-octobre.html> Consulté le 08/03/2023

## **SERMENT DE GALIEN**

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

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

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

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