HAL
open science

La migraine, conseils adaptes à l'officine en fonction des différentes situations des patients

Marie-Sophie Kimenau

To cite this version:

Marie-Sophie Kimenau. La migraine, conseils adaptes à l'officine en fonction des différentes situations des patients. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01732577

HAL Id: hal-01732577

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732577

Submitted on 14 Mar 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 18 décembre 2015, sur un sujet dédié à :

LA MIGRAINE, CONSEILS ADAPTES A L'OFFICINE EN FONCTION DES DIFFERENTES SITUATIONS DES PATIENTS

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Marie-Sophie KIMENAU

née le 05 juin 1988 à Bar-Le-Duc (55)

Membres du Jury

Président:	Mme Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Professeur
Directeur :	Mme Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Professeur
Juges :	Mme Anne MAHEUT-BOSSER	Professeur associé
	Mme Maryvonne MATROT-BIGEARD	Pharmacien
	Mme Emilie VELOT	Maître de Conférences

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsables des échanges internationaux	Bertrand RIHN
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER

Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN
Francine KEDZIEREWICZ
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*

François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY ¤	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

¤ En attente de nomination

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des 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 ; 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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A ma présidente et directrice de thèse,

Madame Christine CAPDEVILLE-ATKINSON,

Professeur de Pharmacologie,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse et de présider ce jury. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect pour votre disponibilité et votre écoute tout au long de mon travail.

Aux membres du jury,

Madame Maryvonne BIGEARD-MATROT,

Docteur en Pharmacie,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Je vous remercie pour tous les conseils que vous avez pu me donner tout au long de mes études, mais aussi pour votre écoute et votre soutien. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et l'hommage que je souhaitais vous rendre.

Madame Anne MAHEUT-BOSSER,

Professeur associé de Sémiologie, Praticien Hospitalier en Addictologie, Médecin,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

Madame Emilie VELOT,

Maître de Conférences en Physiologie-Physiopathologie humaine,

Je vous remercie pour votre réponse positive à siéger dans mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mes parents, à qui je dédie cette thèse,

Merci de m'avoir poussée à faire ces études, merci pour votre amour, pour vos encouragements et pour votre soutien.

Un grand merci à toi Maman qui m'as toujours soutenue et encouragée à faire ces études. J'aurai tant aimé partager ce moment avec toi. La période n'a pas été facile, mais j'ai continué pour toi. Je t'aime Maman.

A ma sœur, Emilie,

Merci pour toute ton aide, pour ta patience, pour ton soutien et pour ta présence.

A mon frère, Mathieu, ma belle sœur, Céline, et mes nièces adorées Romane et Océane.

A mes cousins et cousines,

Plus particulièrement à Sandrine et Steven qui m'ont accompagnée à différents moments importants.

A ma binôme adorée, Emilie,

Merci d'avoir partagé avec moi toutes ces belles et longues années de vie étudiante. Merci pour ta complicité, ta bonne humeur, ta gentillesse et ton aide dans les moments difficiles.

A mes tatas Odile et Nanou**, et mon tonton** Jean,

Merci pour vos appels réguliers et vos encouragements notamment dans mes périodes de doute. Votre soutien m'a été si précieux, merci pour tout.

A toute ma famille,

A mes voisins si précieux, Marie et Francis,

Merci Marie pour ta franchise et pour tes mots toujours directs qui m'ont remotivée afin ne pas oublier mes objectifs. Merci de ta présence au quotidien.

A mes amis,

A Monsieur Douadi,

Merci pour vos encouragements et pour avoir suivi l'évolution de mon travail.

A mes collègues, Anne, Isabelle, Marie-Christine, Nathalie et Véronique,

Merci pour votre soutien, vos encouragements et votre écoute.

Merci aussi à toutes les personnes que j'aurai omis de citer.

Encore un grand merci à vous tous et toutes d'être aujourd'hui près de moi pour ce moment inoubliable que ce soit par votre présence ou votre pensée.

SOMMAIRE

LISTE DES ACRONYMES ET ABBREVIATIONS 5
INTRODUCTION 6
PREMIERE PARTIE : APPROCHE DE LA MIGRAINE 7
I. Définition de la migraine 7
1. Migraine sans aura 7
2. Migraine avec aura 8
3. Autres types de migraine 8
a) Migraine chronique 8
b) Migraine avec aura prolongée 8
c) Migraine ophtalmoplégique 8
d) Migraine rétinienne 8
e) Migraine hémiplégique familiale 9
4. Complications de la migraine 9
a) Etat de mal migraineux 9
b) Infarctus migraineux 9
5. Phases de la crise migraineuse 9
a) Prodrome 9
b) Aura 10
c) Phase douloureuse : migraine ou céphalée 10
d) Postdrome 10
6. Diagnostic 11
7. Diagnostic différentiel 11
a) L'algie vasculaire de la face 11
b) Les céphalées de tension 11
c) Les céphalées avec abus de médicaments 11
II. Prévalence de la migraine 12
1. Prévalence en France 12
a) Age et Sexe 12
b) Géographie 13
c) Catégories socioprofessionnelles 13

2. Autres prévalences 13
III. Physiopathologie de la migraine 13
1. Théorie vasculaire 14
2. Théorie neurogène (diminution d'activité électrique corticale) 14
3. Théorie neurovasculaire (activation du système trigémino-vasculaire) 15
4. Autres théories 16
a) Sérotonine 16
b) Monoxyde d'azote 16
c) Glutamate 16
d) Dopamine 17
e) La génétique 17
DEUXIEME PARTIE : LES FACTEURS FAVORISANTS 18
I. Introduction 18
II. Facteurs psychologiques 18
III. Facteurs environnementaux 19
IV. Rythme de vie 19
V. Facteurs alimentaires et sensoriels 20
VI. Facteurs hormonaux 20
TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT DE LA MIGRAINE 22
I. Introduction 22
II. Traitement de la crise 23
1. Généralités 23
2. Médicaments non spécifiques 23
a) Les antalgiques 23
b) Les antalgiques opiacés 24
c) Les AINS 24
3. Médicaments spécifiques de la crise 25
a) Généralités 25
b) Triptans 25
c) Dérivés de l'ergot de seigle 29
d) Les gépans 30
III. Traitement de fond 31
1. Généralités 31

2. Dérivés de l'ergot de seigle 33
3. Béta-bloquants 33
4. Dérivés tricycliques 34
5. Autres traitements de fond 34
a) Inhibiteurs de flux calciques 34
b) Anti-épiléptiques 34
c) Oxotérone (Nocertone®) 35
IV. Alternatives thérapeutiques : traitement non médicamenteux 36
1. Généralités 36
2. Homéopathie 36
3. Phytothérapie et aromathérapie 37
4. Autres 37
QUATRIEME PARTIE : LES CONSEILS A L'OFFICINE 39
I. Conseils généraux à l'officine 39
1. Accompagner le patient dans son traitement 39
2. Règles hygiéno-diététiques 41
a) Environnement 41
b) L'activité physique 41
c) Le sommeil 41
d) L'alimentation 41
e) Le tabac 42
f) Divers 42
3. Outils d'aide 43
a) Agenda du migraineux 43
b) Questionnaires 44
II. Conseils adaptés aux situations particulières 47
1. La migraine du patient âgé 47
2. La migraine chez la femme enceinte 47
3. La migraine chez l'enfant 50
4. La migraine chez le patient hypertendu 52
5. Le migraineux insuffisant respiratoire 54
6. Le migraineux diabétique 54
7. Le migraineux tabagique 54

8. Migraine et contraception 54
9. Le migraineux souffrant d'insuffisance hépatique 56
CONCLUSION 58
BIBLIOGRAPHIE 59

LISTE DES ACRONYMES ET ABBREVIATIONS

AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroidien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
CGRP	Calcitonin Gene-Related peptide
DHE	DiHydroErgotamine
DP	Dossier Pharmaceutique
DSC	Débit Sanguin Cérébral
HAS	Haute Autorité de Santé
HIT	Headache Impact Test
IHS	International Headache Society
MIDAS	MIgraine Distability ASsessment Program
NO	Monoxyde d'Azote

INTRODUCTION

Pathologie très fréquente (De Diego, Gillet et Mick, 2011), la migraine est pourtant sous diagnostiquée et non prise au sérieux (HAS, 2013). En effet, selon une étude française 30 à 45% des migraineux n'ont jamais consulté un médecin pour leur migraine. Ceci entraîne une part importante de l'automédication pour atténuer leur crise en piochant dans la pharmacie familiale (Ducros, 2004).

Le diagnostic de la maladie migraineuse est difficile car il ne repose pas uniquement sur la clinique. Il passe également par un interrogatoire patient et minutieux, avec des critères précis définis par l'IHS (International Headache Society). Poser le diagnostic surtout chez les jeunes enfants n'est donc pas évident (Ecoffey et Annequin, 2011).

C'est une pathologie bénigne, qui cependant reste très handicapante pour les migraineux dans la vie quotidienne (ANAES, 2013), avec un retentissement aussi bien sur la qualité de vie, tant professionnelle que sociale (Gallois, Vallée et LeNoc, 2007) pendant les crises, mais également entre celles-ci.

Avec une fréquence dépassant une crise par mois, une survenue imprévisible, elle pose le problème d'une image négative du soi, d'un renfermement, mais aussi d'une anxiété omniprésente par anticipation de la prochaine crise. Le rôle d'écoute du pharmacien est de ce fait important (Lantéri-Minet, 2007).

La survenue d'une crise migraineuse est dépendante de facteurs favorisants très variés qu'ils soient psychologiques, environnementaux, alimentaires. Ceux-ci peuvent déclencher ou aggraver une crise de migraine déjà présente.

La migraine est donc une maladie très hétérogène, ce qui explique le large choix thérapeutique à disposition (Gallois, Vallée et LeNoc, 2007). Il est toutefois rare de trouver du premier coup le traitement efficace pour un patient ; l'approche thérapeutique est évaluée au cas par cas pour répondre au mieux aux particularités de chacun.

Dans une première partie, nous ferons une approche globale de la migraine en nous intéressant à la prévalence, aux différents types de migraine ou encore aux mécanismes physiopathologiques entrant en jeu. Dans une seconde partie, nous parlerons des facteurs déclenchant les crises ou qui en favorisent la survenue. Dans une troisième partie, nous relaterons les différents traitements existants pour soulager ou diminuer les crises (car il n'existe pas aujourd'hui un traitement pouvant supprimer totalement les crises). Enfin, nous terminerons avec les conseils généraux ou adaptés à une situation particulière que l'on peut donner en officine.

PREMIERE PARTIE : APPROCHE DE LA MIGRAINE

I. Définition de la migraine

La migraine est l'affection la plus courante en neurologie (Wang, Chen et Fuh, 2010). Il s'agit d'une céphalée primaire (Lantéri-Minet, 2007) qu'il ne faut pas confondre avec une céphalée de tension. Depuis 1988, avec la classification des céphalées par la société internationale des céphalées (IHS), nous avons pour la première fois une définition claire, universellement valable des 14 classes de céphalées (Barone-Kanagas, 2006) dont la migraine en fait partie.

A la différence d'une simple céphalée, l'intensité des crises migraineuses est de modérée à sévère, leur durée varie de 4 à 72 heures, la douleur est pulsatile, unilatérale et aggravée par l'effort, enfin des signes digestifs sont souvent présents. L'IHS distingue deux types de migraines : sans et avec aura (IHS, 2013).

1. Migraine sans aura

La migraine sans aura aussi appelée migraine commune est définie selon les critères suivants (IHS, 2013) :

A. Au moins 5 crises correspondant aux critères B–D
B. Durée de la migraine 4 - 72 heures (sans traitement ou traitée sans succès)
C. Céphalée ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes :
   – Unilatérale
   – Pulsatile
   – Modérée à violente
   – Accentuée par l'activité physique
D. Céphalée accompagnée d'au moins une des manifestations suivantes :
   – Nausée/vomissement
   – Photophobie/phonophobie
E. L'examen doit être normal entre les crises. En cas de doute, un désordre organique doit être éliminé par les investigations complémentaires appropriées.

2. Migraine avec aura

Ce type de migraine est aussi connu sous le nom de migraine classique, migraine accompagnée ou migraine compliquée. Les critères qui la définissent sont les suivants (IHS, 2013) :

A. Au moins 2 crises correspondant au critère B
B. Crises ayant au moins 3 des caractéristiques suivantes:
    A. Au moins 1 symptôme d'aura réversible
    B. Présence d'au moins 1 symptôme d'aura de plus de 5 minutes ou 2 l'un à la suite de l'autre
    C. 1 symptôme d'aura maximale, 60 minutes
    D. La céphalée suit l'aura après 60 minutes au maximum ; elle peut aussi commencer avant ou en même temps que l'aura.
C. L'anamnèse, l'examen physique et neurologique et éventuellement d'autres examens excluent la nature secondaire des céphalées.

L'aura est le symptôme neurologique complexe qui se produit le plus souvent avant les maux de tête proprement dits et peut persister une fois ces maux installés. Parfois, l'aura peut aussi débuter quand la douleur est déjà installée (IHS, 2013).

La migraine avec aura est beaucoup plus rare que celle sans aura (Ducros, 2013) : dans 75 à 80% des cas la migraine est sans aura.

3. Autres types de migraine

a) Migraine chronique

On parle de migraine chronique lorsque que les critères correspondent à une migraine sans aura, mais que ceux-ci surviennent au moins 15 jours par mois et ce depuis plus de 3 mois sans utiliser de traitements médicamenteux en excès (Lantéri-Minet, 2013). La prévalence est de 3%.

b) Migraine avec aura prolongée

Il s'agit d'une migraine ayant les critères de migraine avec aura. Cependant, les signes visuels ou neurologiques sont plus longs, plus de 60 minutes sans toutefois dépasser 7 jours.

c) Migraine ophtalmoplégique

La migraine ophtalmoplégique est une forme exceptionnelle de migraine où l'on observe une parésie des nerfs oculo-moteurs. Ceci se traduit par de nombreux accès ophtalmoplégiques qui surviennent unilatéralement dans la plupart des cas. Elle débute par une douleur au niveau oculaire et orbito-frontale et s'accompagne souvent de nausées et/ou vomissements (IHS, 2013).

d) Migraine rétinienne

C'est une forme très rare. On y retrouve des perturbations oculaires répétées comprenant des scintillements, des scotomes ou une cécité transitoire. L'aura n'excède pas 60 minutes, et la

phase migraineuse accompagne l'aura ou survient moins d'une heure avant la fin de l'aura, (Dessenne, 2011 ; IHS, 2013).

e) Migraine hémiplégique familiale

Il s'agit d'une forme de migraine rare et héréditaire se transmettant de manière autosomique dominante. Lors de l'aura, des hémiparésies ou des hémiplégies surviennent et peuvent durer plusieurs jours. Parfois, des symptômes visuels, aphasiques ou sensitifs sont associés, et dans de rares cas plus graves, confusion, fièvre et trouble de la conscience sont observés (IHS, 2013).

4. Complications de la migraine

Dans de rares cas, différentes complications peuvent survenir au cours d'une crise migraineuse (Ducros, 2013).

a) Etat de mal migraineux

La crise persiste au-delà de 72 heures qu'elle soit ou non traitée. La céphalée est ou non continue et peut s'étaler jusqu'à 8-10 jours. Dans ce cas, il faudra éliminer le diagnostic de migraine symptomatique pouvant être causée par une autre affection (aussi bien tumorale que vasculaire). Une déshydratation et des vomissements sont fréquemment retrouvés.

b) Infarctus migraineux

L'infarctus migraineux se définit comme un accident vasculaire cérébral ischémique se produisant à la suite d'une crise de migraine avec aura. Les manifestations neurologiques de l'aura ne sont pas réversibles dans les 7 jours. Il s'agit d'une complication rare.

5. Phases de la crise migraineuse

L'évolution d'une migraine se déroule en 4 phases distinctes : le prodrome, l'aura, la céphalée et le postdrome. Cependant, certaines phases peuvent être absentes selon les personnes.

a) Prodrome

La phase de prodrome est présente dans 70% des cas (Fukui, Goncalves et Strabelli, 2008), et n'est pas facilement identifiable. Elle se compose de signes annonciateurs au cours des 24 heures qui précèdent la céphalée et est dépendante de chacun. Elle n'est pas douloureuse.

On retrouve des symptômes psychologiques tels qu'une irritabilité, une excitabilité, une hyperactivité, une humeur dépressive, une euphorie, mais aussi parfois une raideur de la nuque, des changements de température avec fringale ou sensation de froid, des bâillements excessifs, une sensibilité accrue au bruit, à la lumière ou encore aux odeurs (Ducros, 2013). Des troubles digestifs (douleurs épigastriques, modification de l'appétit…) ou urinaires (polyurie, oligurie) sont souvent caractéristiques de la phase prodromique.

Lors de cette phase, une libération massive de la sérotonine plaquettaire serait observée et provoquerait la vasoconstriction des vaisseaux méningés (Humphrey, 2007).

b) Aura

Cette phase n'est elle aussi pas toujours présente. Elle débute environ une heure avant la phase douloureuse. Elle se présente par des manifestations neurologiques. Il existe 4 grands types d'auras dont la plus fréquente est celle impliquant la vue survenant dans 90% des auras migraineuses (Ducros, 2013) (scotome, éclairs lumineux, lignes de couleurs vives, dédoublement de la vue).

L'aura visuelle peut être isolée, à la différence des autres qui sont toujours associées à celle-ci. Viennent ensuite les auras sensitives avec sensation de paresthésies ou d'engourdissements souvent unilatérales. Des auras aphasiques surviennent exceptionnellement avec des troubles du langage, il s'agit le plus souvent de difficultés d'élocution, de difficultés à trouver un mot ou encore des troubles de compréhension. Enfin, il existe des auras motrices avec impression de faiblesse (HAS, 2013).

La phase d'aura correspond à la dépression corticale (c'est-à-dire au dysfonctionnement du cortex cérébral au cours duquel les neurones de certaines zones se dépolarisent, puis leur activité électrique disparait alors qu'on constate une réduction du débit sanguin) et à la vasoconstriction intracrânienne (De Ver Dye et Friedman, 2009).

c) Phase douloureuse : migraine ou céphalée

La phase de céphalée proprement dite peut survenir à tout moment de la journée, mais le plus souvent au cours de la nuit ou au petit matin. Elle se caractérise par des douleurs localisées unilatérales, aggravées le plus souvent par l'effort. On peut parfois observer une augmentation de la pression intracrânienne (Heywood et Prentice, 2001).

Des symptômes digestifs tels que nausées et vomissements sont retrouvés, auquel la photophobie ou la phonophobie peuvent être associés. Sa durée varie de 4 à 72 heures en l'absence de traitement. La phase de céphalée est liée à plusieurs composantes : une vasodilatation due à une dégradation rapide de la sérotonine et une inflammation. Ces phénomènes seraient à l'origine de la douleur.

d) Postdrome

Cette dernière phase survient après la phase de céphalée et peut persister quelques jours après la céphalée. Elle est caractérisée par une fatigue, une somnolence et une irritabilité.

Elle est due à la persistance prolongée des prostaglandines dans le territoire méningé du trijumeau (Ollat, 2004).

6. Diagnostic

Le diagnostic est basé essentiellement sur l'interrogatoire précis et minutieux du patient, et repose donc sur la clinique avec des critères spécifiques de l'IHS (Gallois, Vallée et LeNoc, 2007). Malgré cela, le diagnostic reste difficile en raison de quelques atypies (Ducros, 2013).

L'interrogatoire n'est pas simple. Il est important de savoir distinguer une véritable migraine d'une simple céphalée.

Les examens complémentaires type Scanner, IRM, prise de sang, EEG ne sont pas nécessaires s'il s'agit de migraine typique (Barone-Kanagas, 2006).

Le pharmacien a une mission importante ici puisque de nombreux migraineux vont en premier lieu vers lui. Il procède souvent à un interrogatoire rapide : le nombre de crises ? leur durée ? la localisation de la douleur ? la possibilité de poursuite de l'activité ? les signes d'accompagnement ? Selon l'étude FRAMIG-3 (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al*., 2005), le pharmacien orienterait dans 85% les patients vers la consultation médicale. Le diagnostic est posé par le médecin avec un interrogatoire plus important.

Aussi, l'identification des causes et des facteurs déclenchants est nécessaire pour diminuer et éviter la survenue d'une crise.

7. Diagnostic différentiel

Certaines céphalées évoluant aussi par crises peuvent amener à des difficultés de diagnostic comme l'algie vasculaire de la face, les céphalées de tension ou les céphalées avec abus de médicaments.

a) L'algie vasculaire de la face

Avec un mécanisme proche de celui de la migraine, elle diffère par une prédominance masculine (6 hommes pour 1 femme), et surtout par ses symptômes. On observe une douleur extrêmement intense, siégeant autour de l'œil toujours du même côté, durant moins longtemps que la migraine (moins de 3 heures) et pouvant se répéter 1 à 5 fois par jour, s'accompagnant de signes vasomoteurs (tel que larmoiements, sudation cutanée ou rhinorrhée) (ANAES, 2013).

b) Les céphalées de tension

Il s'agit d'une douleur à type de pression ou de serrement, ne s'aggravant pas à l'effort. La céphalée est plus diffuse, moins intense, moins pulsatile, sans signes digestifs. Elle se rencontre fréquemment chez le patient migraineux et il est difficile pour lui de faire la distinction entre les 2 types de céphalées (ANAES, 2013).

c) Les céphalées avec abus de médicaments

Le plus souvent, il s'agit d'une complication de la maladie migraineuse. En effet, un migraineux ayant de plus en plus mal à la tête va consommer plus fréquemment des antalgiques et/ou antimigraineux. 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 (Lantéri-Minet, 2007).

Le rôle du pharmacien est d'insister sur le respect des posologies prescrites et sur le fait de ne pas associer de traitement sans avis médical. La molécule la plus rencontrée à l'origine des céphalées avec abus de médicaments est le paracétamol (Ducros, 2004).

II. Prévalence de la migraine

1. Prévalence en France

a) Age et Sexe

En France, la prévalence de la migraine s'élève à 12% de la population âgée de 18 à 65 ans (Gallois, Vallée et LeNoc, 2007 ; Ducros, 2013) avec une prédilection féminine : 17,6% des femmes contre 6,1% des hommes, soit un sex ratio femmes/hommes de 3,84 (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.,* 2013).

La prévalence élevée surtout chez les femmes s'expliquerait par une légère extension du diagnostic de migraine. En effet, les femmes se rendent en pharmacie lors de leur crise et sont orientées vers une consultation médicale dans 85% des cas.

Comme nous l'avons dit ci-dessus, la prédominance féminine est observée à tous les âges. Même si aucun âge n'est épargné, plusieurs études ont montré que la prévalence de la maladie est maximale entre 30 et 39 ans (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2005).

A partir de 50 ans, on observe une décroissance de la prévalence autant chez les femmes que chez les hommes. Chez la femme, ceci s'expliquerait notamment par la ménopause. En effet, nous verrons plus tard que les hormones ont une influence sur l'apparition de migraine. Après 70 ans, le sex ratio est toujours en faveur des femmes : 2,5 femmes pour 1 homme (Lantéri-Minet, 2007).

Dans plus de 90% des cas, les patients voient leur migraine débuter avant l'âge de 40 ans. Chez les femmes, pour 10 à 20% d'entre elles, la maladie débute avant la puberté. L'âge moyen de la première crise est de 20 ans (Ducros, 2013).

La maladie touche également les enfants. Les migraines peuvent commencer dès l'âge de 1 an. En France environ 9% des enfants sont touchés (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013). Une notion familiale est fréquente (Ducros, 2013). Avant 12 ans, le sex ratio est proche de 1 voire avec une prédominance masculine.

D'après l'étude française FRAMIG-3, réalisée en novembre 2003 (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al*., 2005), sur les patients interrogés : 40% des patients se savent migraineux, 30% ne connaissent pas leur diagnostic et 30% ne pensent pas être migraineux.

b) Géographie

Selon cette même étude FRAMIG-3, portant sur un échantillon représentatif, on n'observe pas de différences nettes du taux de prévalence entre les différentes régions. Cependant, un taux plus élevé dans les régions urbaines du centre et du nord du pays est observé (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al*., 2005). A l'inverse, il y aurait moins de migraineux dans les régions rurales situées à l'est et l'ouest du pays.

c) Catégories socioprofessionnelles

Toutes les catégories socioprofessionnelles paraissent concernées de façon sensiblement égale, même, si selon certains auteurs, les catégories socioprofessionnelles élevées seraient les plus touchées. En effet, des études menées récemment ont montré qu'il n'existe pas de relation simple entre catégories socioprofessionnelles et risque de migraine (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2005).

2. Autres prévalences

En Europe, il existe des différences de prévalence selon les pays. Ces différences observées pourraient s'expliquer par les habitudes de vie de chacun et donc par des facteurs alimentaires, génétiques ou environnementaux (Stovner et Andrée, 2010).

Ainsi, en Suède on observerait une prévalence la plus basse d'Europe avec environ 4% de personne migraineuse. En Hongrie, la prévalence reste inférieure à 10% également.

A l'inverse les taux de prévalence les plus élevés sont trouvés en Allemagne (27,5%), aux Pays-Bas (23,2 %) ou encore en Suisse (24,6%).

Au total, en Europe, la prévalence de la migraine serait d'environ 15%.

Tout comme en France, la population féminine serait la plus touchée et la moyenne d'âge 20-50 ans serait la plus affectée (Stovner et Andrée, 2010)

III. Physiopathologie de la migraine

Même si la physiopathologie de la migraine reste encore très mal connue (Ducros, 2005), depuis une dizaine d'années, les connaissances ont considérablement évolué (Ecoffey et Annequin, 2011). Il existe à l'heure actuelle plusieurs théories pour expliquer la genèse de la migraine dont les deux principales : la théorie vasculaire et la théorie neuronale. Depuis les années 1940, deux théories s'opposent pour expliquer l'origine de la céphalée (une vasodilatation extracrânienne contre une vasodilatation intracrânienne). Deux autres théories s'opposent également, pour rendre compte de l'aura (une ischémie cérébrale contre une dépression corticale envahissante).

1. Théorie vasculaire

La première théorie a été élaborée en 1953 avec les travaux d'Harold G. Wolff et fait référence à une théorie vasculaire (Ponsot, 2010).

Un stimulus extérieur serait responsable d'une vasodilatation douloureuse observée au niveau des artérioles de l'extrémité céphalique (artères extracérébrales, dure mère et scalp) qui est une structure sensible. La distension et l'étirement des artérioles seraient le point de départ douloureux. En effet, les vaisseaux sanguins de la tête sont très innervés et peuvent entrainer des douleurs lorsqu'ils sont dilatés (Sanchez et Spierings, 2002).

En faveur de la responsabilité de la vasodilatation douloureuse, on peut noter le caractère pulsatile de la migraine, mais les altérations vasculaires observées paraissent insuffisantes pour expliquer seules le phénomène (Edvinsson, Villalon et MaassenVanDenBrink, 2012).

La vasoconstriction des vaisseaux intracrâniens provoquerait un hypodébit sanguin et une hypoxie cérébrale à l'origine des signes neurologiques déficitaires observés pendant l'aura (Ponsot, 2010). Dans les années 1940, Goltman (Lantéri-Minet, 2007) émettait l'hypothèse que cette séquence d'événements était en rapport avec un épisode ischémique, à savoir une diminution suivie d'une augmentation du débit sanguin cérébral (DSC). De nombreuses études ont été réalisées sur le DSC au cours de l'aura (Ollat, 2004). Une hypoperfusion apparaît avant que les symptômes de l'aura ne débutent, et se poursuit après la fin de celle-ci ainsi que pendant la phase de céphalée. A l'inverse, une hyperperfusion se développe progressivement pendant la phase de céphalée et se poursuit longtemps après la disparition de celle-ci.

Les résultats de ces nombreuses études, menées par Goltman en 1940 et par Wolff en 1953 (Géraud, 2004) plaident contre une origine vasculaire (Ducros, 2005), de même que les résultats observés au cours des études de DSC pendant les migraines sans aura. Selon la théorie vasculaire, la céphalée résulterait d'une vasodilatation "rebond" à l'origine de l'activation des nocicepteurs périvasculaires (Ollat, 2004).

2. Théorie neurogène (diminution d'activité électrique corticale)

Selon cette théorie, primitivement il y aurait un phénomène neuronal et les modifications vasculaires ne seraient qu'une conséquence (Ollat, 2004). Une dysfonction neuronale du cortex et du tronc cérébral semble jouer un rôle capital dans la physiopathologie de la migraine et expliquerait son unilatéralité (Barone-Kanagas, 2006).

Les résultats des études du DSC ont conduit dans les années 1980, l'équipe d'Olesen à proposer l'hypothèse de la dépression envahissante, c'est-à-dire une diminution du fonctionnement neuronal à l'origine de la baisse du débit sanguin et des manifestations observées lors de l'aura. La baisse du DSC ne serait qu'un témoin du trouble neuronal (dépolarisation transitoire) et non la cause de celui -ci.

Tout comme la théorie vasculaire, la théorie neuronale a ses limites et elle n'a jamais été démontrée chez l'Homme.

3. Théorie neurovasculaire (activation du système trigémino-vasculaire)

Ces deux théories ont conduit au concept de la migraine comme un phénomène neurovasculaire, dans lequel les anomalies neuronales qui se produisent sont fondamentales et conduisent à des modifications d'ordre vasculaire, sensoriel et modulant les voies de la détection de la douleur.

Dans ce concept, le nerf trijumeau joue un rôle important en transmettant le message douloureux (Ducros, 2013). Les phénomènes observés sont représentés sur la figure 1.

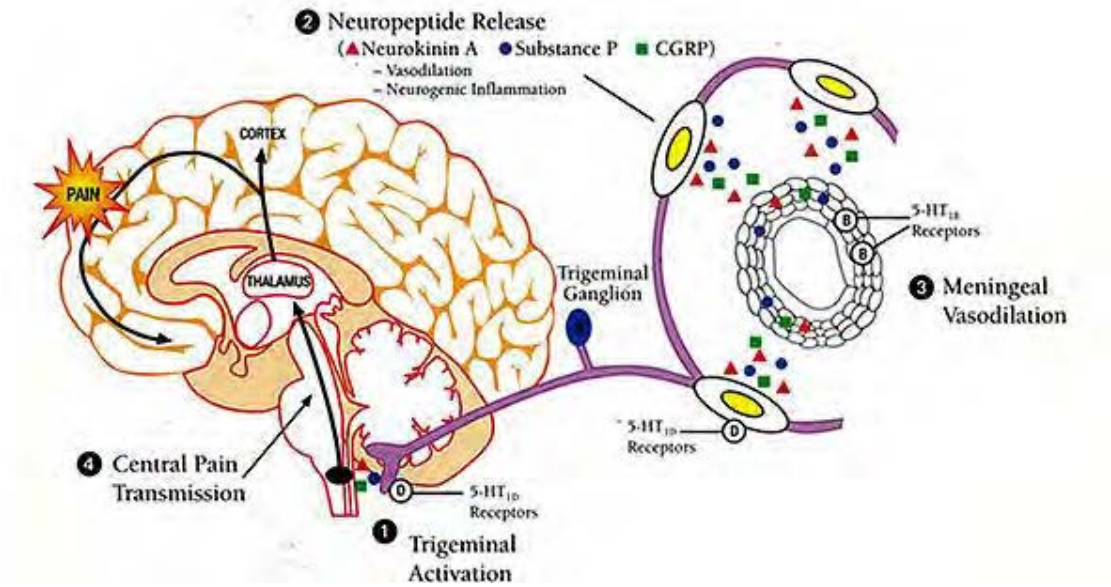

Figure 1 : Physiopathologie de la migraine (SRMCF, 2015)

Des facteurs déclenchants (tel que le stress, l'état hormonal, l'alimentation…) entraînent une vague de dépolarisation des neurones situés au niveau du cortex. La dépression corticale envahissante ainsi que des modifications biochimiques stimulent les terminaisons trigémino-vasculaires qui innervent les vaisseaux méningés (Géraud, 2010). Ces terminaisons périvasculaires contiennent des neuropeptides vaso-actifs (substance P, CGRP ou Calcitonin Gene-Related Peptide, neurokinine A…) qui vont alors être libérés et seront à l'origine de l'inflammation neurogène de la dure mère (donc de la douleur) (Barone-Kanagas, 2006).

D'autres phénomènes sont observés après la libération de ces substances notamment le CGRP : une vasodilatation, une modification de la perméabilité des vaisseaux méningés, une dégranulation mastocytaire, une extravasation de protéines plasmatiques pro-inflammatoires et algogènes (Ollat, 2004 ; Lantéri-Minet, 2007).

Les terminaisons centrales de type glutamatergique, quant à elles, contactent de proche en proche des neurones nociceptifs de second ordre situés dans le noyau spinal du trijumeau et la corne dorsale des deux premiers segments spinaux. Ces neurones de second ordre véhiculent l'influx vers des noyaux hypothalamiques, vers le thalamus, puis les aires corticales qui sont des structures impliquées dans la perception de la douleur. L'influx est ainsi transmis au système parasympathique dont l'activation entretient la vasodilatation et l'inflammation (Ducros, 2005).

L'activation des fibres parasympathiques du nerf facial par le système trigéminal peut également rendre compte des signes végétatifs, tels que nausées et vomissements, parfois observés (Ecoffey et Annequin, 2011).

4. Autres théories

De nombreuses perturbations biochimiques sembleraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la migraine (D'Andrea, D'Arrigo, Dalle Carbonare *et al.*, 2012).

a) Sérotonine

Les arguments en faveur d'un lien entre sérotonine et migraine sont nombreux et la sérotonine a été le facteur le plus étudié pendant la crise (Humphrey, 2007). La sérotonine est un puissant vasoconstricteur et un neuromédiateur du système nerveux central. Depuis 1961 par les travaux menés par Sicureti (Humphrey, 2008), on sait qu'après une crise migraineuse, il y a une augmentation de l'excrétion urinaire des métabolites de la sérotonine et dans cette même période une diminution de la sérotonine plaquettaire.

En 1975, Anthony et Lance ont proposé le schéma suivant : au début de la crise et sans aucune raison trouvée un « Serotonin Releasing Factor » apparait dans le sang. Ceci provoquerait une libération brutale de sérotonine plasmatique entrainant une vasoconstriction, puis celle-ci étant excrétée rapidement il se développerait une vasodilatation. Aussi, la réserpine (dépléteur de la sérotonine) déclencherait des crises. L'injection intraveineuse de sérotonine soulagerait la douleur. Grâce à ces recherches, sur le plan thérapeutique des médicaments sérotoninergiques ont montré leur efficacité (Humphrey, 2008).

b) Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé au niveau des fibres nerveuses périvasculaires et des cellules endothéliales. Il joue un rôle vasodilatateur, il est un activateur des fibres nerveuses et peut moduler la transmission nociceptive des fibres nerveuses périvasculaires provoquant la libération de peptides vaso-actifs (CGRP, substance P, neurokinine A) (Ollat, 2004).

Ses propriétés vasorelaxantes et pronociceptives sont en faveur de son implication dans la physiopathologie de la migraine. Cette implication est confortée par la mise en évidence d'une production de NO chez les migraineux notamment avec aura et en cas de migraine menstruelle (Bouhassira et Calvino, 2009).

c) Glutamate

Des taux plasmatiques plus élevés d'acide glutamique pendant et entre les crises chez les migraineux ont été observés. Le glutamate est un acide aminé excitateur qui stimule les récepteurs au N-Méthyl-D-Aspartate jouant un rôle dans l'origine de la dépression corticale propagée (Ollat, 2004).

d) Dopamine

Au niveau des terminaisons présynaptiques des fibres sympathiques et sur les vaisseaux méningés, il existe des récepteurs dopaminergiques. La stimulation de ces récepteurs déclenche des nausées et vomissements beaucoup plus importants chez les migraineux que dans la population normale.

On peut aussi noter le rôle de la noradrénaline, de la tyramine ou encore de l'histamine (Géraud, 2010).

En résumé, la migraine serait le résultat d'événements neurovasculaires et biochimiques. Ainsi, des médiateurs (substance P, neurokinine A, sérotonine, prostaglandines, histamine, NO…) sont relargués en réponse à une activation anormale des terminaisons nerveuses de la dure-mère. Il en résulte une augmentation de la perméabilité vasculaire, à l'origine d'une inflammation locale, dite neurogène, qui va s'étendre localement et provoquer la douleur (Bouhassira et Calvino, 2009).

e) La génétique

Le caractère génétique de la migraine est connu depuis quelque temps (Géraud, 2010 ; Ducros, 2013). Certains gènes appartenant aux chromosomes 1, 2 et 19 ont été identifiés. Ces gènes codent pour des canaux ioniques situés au niveau cérébral : un canal calcique, la pompe sodium-potassium ATP-dépendante et un canal sodique. Autrement dit, ce sont des protéines ayant un rôle dans le cheminent des messages nerveux (Ducros, 2013).

Ainsi, l'altération du fonctionnement de ces canaux serait l'origine d'un état d'excitabilité anormale du neurone. Toutefois, ces gènes concernent une forme rare de migraine : la migraine hémiplégique familiale l'unique variété de migraine autosomique dominante (Ducros, 2005).

DEUXIEME PARTIE : LES FACTEURS FAVORISANTS

I. Introduction

Le risque de développer une migraine dépend d'un équilibre entre le patrimoine génétique et les facteurs environnementaux. Les facteurs nombreux et variés sont incriminés par 50 à 70% des patients (Mollaoglu, 2013).

L'écoute, l'utilisation de questionnaires, l'interrogatoire ou encore la tenue d'un calendrier, d'un agenda permettent d'identifier et d'éliminer les facteurs déclenchant une migraine (ANAES, 2013). D'un patient à l'autre, les facteurs déclencheurs des crises migraineuses sont différents et il est rare que pour un même patient, seul un facteur soit incriminé.

Une étude montre en moyenne 5,5 facteurs impliqués pour un même migraineux. L'évitement de ces facteurs permet de diminuer la fréquence des maux de tête, mais aussi d'améliorer la qualité de vie des patients (Fukui, Goncalves et Strabelli, 2008). D'ailleurs, les programmes de prise en charge de la migraine mettent l'accent sur la sensibilisation et l'évitement des facteurs de déclenchement (De Ver Dye et Friedman, 2009). Ceci permet même parfois d'éviter la mise en place d'un traitement médicamenteux. Cependant, le mécanisme biologique mis en jeu reste encore obscur.

Selon une étude, les facteurs déclenchants les plus fréquents sont le stress émotionnel présent dans 79% des cas, les troubles du sommeil (64%) et les facteurs alimentaires (44%) (Mollaoglu, 2013).

II. Facteurs psychologiques

Plus de 75% des migraineux considèrent que leur crise peut être déclenchée par des facteurs psychologiques.

Le stress est un important facteur de déclenchement des crises tout comme l'anxiété (Barone-Kanagas, 2006). Les émotions, les conflits, les soucis ou encore les contrariétés jouent un rôle important dans la survenue des crises.

Un état dépressif est susceptible d'augmenter la fréquence des crises (Ducros, 2013).

Ceci serait expliqué par le fait qu'au cours d'un stress il y a la libération de peptides. Ceux-ci vont dilater les vaisseaux sanguins et les enflammer. Les chercheurs ont aussi trouvé des taux d'hormones du stress anormaux chez les migraineux, pouvant être à l'origine du déclenchement des migraines.

III. Facteurs environnementaux

Les migraineux incriminent souvent des déclencheurs environnementaux dans la survenue de leur migraine. Il peut s'agir par exemple de la lumière du soleil, des lumières vacillantes, de la qualité de l'air, des changements de pression barométrique (De Ver Dye et Friedman, 2009).

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

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

IV. Rythme de vie

Le sommeil et la migraine ont un rapport complexe. Fréquemment, on observe des crises pendant le sommeil ou en fin de nuit (Mollaoglu, 2013). Le manque de sommeil ou à l'inverse l'excès de sommeil peuvent déclencher des crises.

On peut aussi noter le rôle de l'exercice physique qui diminue le stress, entraînant une relaxation musculaire et permet donc de diminuer la survenue des crises. En revanche, chez les personnes peu habituées à un effort physique, il peut déclencher une crise de migraine (Fukui, Goncalves et Strabelli, 2008).

Un changement de rythme de vie tel que les vacances où le stress diminue peut être favorable quant à la survenue des crises. Mais, c'est aussi dans cette période que surviennent des complications familiales, le bruit, le surmenage sportif qui au contraire pourraient aggraver la crise migraineuse (Fukui, Goncalves et Strabelli, 2008).

Quelques théories pourraient démontrer la relation entre la migraine et le sommeil. Pendant notre sommeil profond, la respiration ralentit et il subsiste une rétention de gaz carbonique, puissant vasodilatateur artériel. Cette vasodilatation serait donc probablement à l'origine des migraines. Aussi, la zone cérébrale du sommeil est située à proximité de celle responsable des crises migraineuses, une activité électrique plus importante à cet endroit pouvant déclencher une crise (Mollaoglu, 2013).

V. Facteurs alimentaires et sensoriels

Selon une étude, la plupart des patients présenterait au moins un élément déclencheur d'ordre alimentaire (Finocchi et Sivori, 2012).

Le jeûne est le plus fréquent, vient ensuite la consommation d'alcool et de chocolat (Mollaoglu, 2013).

Le fromage aussi est en tête de liste (Fukui, Goncalves et Strabelli, 2008). En effet, les aliments riches en amines biogènes (ayant un effet vaso-actif) comme la tyramine (contenue dans les fromages), la charcuterie, ou encore la levure de bière sont notamment impliqués. La présence de phénylalanine dans les poissons, les crustacés et les aliments fumés peut être une origine de la survenue d'une crise migraineuse, tout comme le glutamate présent notamment dans la cuisine chinoise. Ces acides aminés servent à synthétiser certains neurotransmetteurs dans notre organisme qui affectent notre comportement et nos émotions, ainsi assimilés en grande quantité, ils peuvent être à l'origine de migraine. Les aliments froids tels que la glace semblent aussi être déclencheurs de migraine (Finocchi et Savori, 2012).

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 (Finocchi et Savori, 2012).

La diminution de la consommation de café chez les grands buveurs de café peut jouer sur la survenue de migraine. Paradoxalement, la prise occasionnelle de café peut soulager la survenue de crise. La caféine peut même être associée à des antalgiques pour en favoriser leur action.

Les boissons alcoolisées pour leur teneur en éthanol, en sulfites et en histamine peuvent être responsables de migraine (Ducros, 2013). Le vin blanc riche en sulfites serait la boisson la plus impliquée dans la survenue de migraine. Les sulfites contiennent en grande majorité du soufre et ont tendance à capter l'oxygène (Mollaoglu, 2013).

L'odorat comme facteur déclencheur a été rapporté dans 36,5% des cas, que ce soit une odeur de parfum, une odeur d'essence ou encore de tabac (Mollaoglu, 2013).

VI. Facteurs hormonaux

Les épisodes de la vie hormonale rythment l'évolution de la maladie migraineuse. La prévalence de la migraine diminue avec l'âge quelque soit le sexe. Chez la femme, juste avant et au moment de la ménopause, on peut noter une aggravation, puis une amélioration nette (Nappi, Merki-Feld, Terreno *et al*., 2013).

Dans 53% des cas, des facteurs hormonaux sont incriminés. Pendant la puberté, 10 à 20% des migraineuses voient leur migraine débuter. Lors de la période menstruelle, 70%, des migraineuses signalent une aggravation de leur crise (Mollaoglu, 2013). Au cours de la grossesse, on observe une amélioration chez 55 à 90% des patientes et parfois même une

disparition des migraines pour 10 à 20% d'entre elles. A l'inverse, une maladie migraineuse peut débuter pendant la grossesse (ANAES, 2015).

La relation entre migraine et variations hormonales est démontrée par le fait que de nombreux récepteurs aux œstrogènes sont présents au niveau de nos neurones. Les hormones notamment les œstrogènes ont donc une influence sur le fonctionnement cérébral. Ainsi, quand leur taux diminue, le cerveau subit des modifications qui vont chez certaines femmes favoriser l'apparition de migraine (Mollaoglu, 2013).

La prise d'un contraceptif oral peut modifier le cours de la maladie migraineuse. Une aggravation et une sévérité sont observées chez 15 à 50% des migraineuses. La migraine peut débuter suite à la prise d'un contraceptif (2 à 18%) (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013). Ce rapport entre migraine et contraception orale est due à la présence d'éthynil-estradiol quelle que soit sa dose et non à celle du progestatif. Bien que fortement déconseillée, l'association entre la migraine et une contraception orale n'est pas contre-indiquée, car elle est sujette à une grande variation entre les femmes (Nappi, Merki-Feld, Terreno *et al.*, 2013).

TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT DE LA MIGRAINE

I. Introduction

Classiquement, on distingue deux types de traitement de la migraine (Ponsot, 2010) :

- le traitement de la crise, utilisé ponctuellement, visant à diminuer la durée et la sévérité des crises.
- le traitement de fond, administré en continu, visant à limiter le nombre de crises ainsi que leur intensité.

Il est important de bien faire comprendre au patient la différence entre les deux types de traitement. Il faut éviter à la fois le risque d'inefficacité en cas de prises au coup par coup de médicament de fond ainsi que le risque de surdosage ou d'accoutumance en cas de prise en continu de médicaments à prendre en cas de crise.

Selon l'étude FRAMIG-3, seuls 65% des migraineux respectent la prescription médicale : certains augmentent les doses d'emblée (9%), en reprennent plusieurs fois (8%), changent de médicament (7%) ou ajoutent un autre médicament. Aussi, on constate que 42% des patients « s'automédiqueraient » (Géraud, 2004).

L'observation de ces comportements montre que la plupart des migraineux utilise des antalgiques non spécifiques en automédication au moment de leur crise. Cette surconsommation confirme la sous-utilisation des traitements dits spécifiques (Gallois, Vallée et LeNoc, 2007).

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 dans 60 à 80% des cas.

Depuis quelques années, des progrès notoires ont été accomplis dans le traitement de la migraine notamment par l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique : les triptans. En plus d'apporter une efficacité thérapeutique, les triptans ont permis une avancée dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la migraine (Humphrey, 2007).

II. Traitement de la crise

1. Généralités

Basé sur l'utilisation d'antalgiques classiques de pallier I tels que l'aspirine, le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et depuis quelques années par l'arrivée des triptans (Géraud, 2010 ; Ponsot, 2010), le traitement de la crise a pour but de supprimer ou de diminuer les symptômes (Ollat, 2004).

La prise du médicament doit se faire le plus tôt possible afin de soulager rapidement le patient. Celui-ci ne doit être pris qu'au moment des crises pour éviter les risques d'accoutumance et de toxicité médicamenteuse. L'association de plusieurs traitements est inutile voire dangereuse, car elle peut exposer à une potentialisation de leurs effets.

Quatre classes médicamenteuses ont montré leur efficacité lors de la crise migraineuse : les antalgiques (tels que l'aspirine ou le paracétamol), les AINS (tels que l'ibuprofène ou le kétoprofène), les dérivés de l'ergot de seigle et récemment une nouvelle classe, les triptans.

Seuls les dérivés de l'ergot de seigle et les triptans sont spécifiques de la migraine, il s'agit de vasoconstricteurs. En première intention, seront utilisés les antalgiques et les AINS. En cas d'échec thérapeutique, les traitements spécifiques seront prescrits. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de prescrire sur la même ordonnance un AINS ainsi qu'un triptan comme traitement de secours, si le soulagement n'est pas total au bout de 2 heures après la prise du traitement de première intention.

2. Médicaments non spécifiques

Les antalgiques et les AINS ont une action antalgique et anti-inflammatoire périvasculaire (Géraud, 2010). Ils sont regroupés sous le terme d'antalgiques périphériques ou antalgiques de palier I. Ces médicaments agissent en inhibant la cyclo-oxygénase, enzyme essentielle à la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes qui sont impliqués dans l'inflammation et la nociception.

a) Les antalgiques

Les antalgiques sont utilisés dans le traitement de la douleur légère à modérée et de la fièvre. On distingue plusieurs antalgiques : le paracétamol, l'aspirine et la floctafénine.

Le paracétamol présent dans de nombreuses spécialités (Dafalgan®, Doliprane®, Claradol®, Efferalgan®) est le plus utilisé. Il n'a pas d'action anti-inflammatoire (Vital-Durand et Le Jeunne, 2014)

Toutefois, malgré une utilisation importante de cette molécule, peu de preuves de son efficacité sur la migraine ont été rapportées. De plus, il est important de prendre en compte l'hépatotoxicité du paracétamol, largement utilisé en automédication par certains patients qui, lors d'une crise durable, peuvent dépasser les doses maximales journalières recommandées (1 g par prise et une dose toxique de 10 g par jour). Il est donc nécessaire d'éduquer le patient migraineux (Ducros, 2013).

En seconde intention, en cas d'échec du paracétamol seul, il existe des spécialités associant le paracétamol et la codéine (Migralgine®, Prontalgine®, Codoliprane®) (Ponsot, 2010). Ces spécialités ne pourront pas être utilisées en cas d'insuffisance respiratoire ou hépatocellulaire. Ces associations se sont montrées plus efficaces qu'un un placebo.

L'aspirine (Aspégic®, Aspro®), quant à elle, inhibe la synthèse des prostaglandines aux niveaux périphérique et central. Très souvent utilisée en automédication, elle a une efficacité de 50 %. Plusieurs études (ANAES, 2013) ont montré l'efficacité de l'aspirine versus un placebo à des doses allant de 650 mg à 1 g par prise. La dose maximale à ne pas dépasser est de 3 g/jour chez l'adulte avec un intervalle minimum de 4 heures entre les prises. Elle est à proscrire en cas de grossesse, de risques hémorragiques, de maladies ulcéreuses gastroduodénales, d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatiques sévères. Elle est parfois utilisée en association avec le métoclopramide dans la spécialité Migpriv® sachets (métoclopramide 10 mg et aspirine 900 mg) pour les migraines associées à des signes digestifs à raison d'une posologie maximale de 3 sachets par jour.

La floctafénine (Idarac®) est un analgésique périphérique pur et à propriété anti-inflammatoire faible dont l'efficacité est variable selon les individus. La dose journalière à ne pas dépasser est de 800 mg. Elle est à utiliser avec prudence en raison d'un risque d'hypersensibilité fréquent. La floctafénine ne doit pas être utilisée avec les bêtabloquants, il s'agit d'une contre-indication absolue.

b) Les antalgiques opiacés

Les antalgiques opiacés (antalgiques de palier II) peuvent être utilisés au cas où les antalgiques de palier I ne seraient pas suffisants.

On retrouve la codéine et le tramadol (le dextropropoxyphène a été retiré du marché depuis le 1er mars 2011). L'apparition des effets indésirables de ces molécules reste assez fréquente ; il s'agit de constipation, de nausées, de vomissements et de somnolence. En raison du risque d'abus médicamenteux voire d'addiction, leur utilisation seul ou en association est à éviter (ANAES, 2013).

c) Les AINS

Ils inhibent les cyclo-oxygénases 1 et 2, freinent la synthèse des prostaglandines et diminuent ainsi le taux circulant de prostaglandines. La prescription d'un AINS permet de réduire l'inflammation des artères méningées. Ils sont nombreux, ce qui permet en cas d'échec de l'un, de tester un autre. Parmi les plus utilisés, on trouve le kétoprofène, l'ibuprofène, le diclofénac et le naproxène ayant un bon niveau d'activité (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.,* 2013). En cas d'inefficacité d'un AINS, il est recommandé d'en essayer un autre.

En l'absence de prescription médicale, seul l'ibuprofène peut être conseillé. Seuls l'ibuprofène et le kétoprofène ont l'indication migraine dans leur autorisation de mise sur le marché (AMM). La dose maximale journalière d'ibuprofène par voie orale est de 1200 mg à prendre en 4 fois minimum. En raison de la fréquente survenue d'irritation gastrique, les AINS doivent être pris au cours d'un repas.

Certaines spécialités associent l'ibuprofène à l'arginine afin de réduire le délai d'action par augmentation d'absorption du principe actif : c'est le cas des spécialités Spedifen® ou Spifen® (Vital-Durand et Le Jeunne, 2014)

Tout comme l'aspirine, les AINS sont à proscrire en cas de grossesse, d'ulcère gastroduodénal (ou antécédents), d'insuffisance rénale sévère et en cas de risque hémorragique, d'allergie ou de traitement par anticoagulants.

3. Médicaments spécifiques de la crise

a) Généralités

Les patients ayant des crises non soulagées par les traitements antalgiques non spécifiques doivent être traités par des traitements dits spécifiques délivrés uniquement sur ordonnance. Cela implique une consultation chez le médecin.

Les traitements spécifiques de la crise sont les triptans et les dérivés ergotés. Ces substances sont des agonistes des récepteurs à la sérotonine (5-HT1B et 5-HT1D) et sont dépourvues d'activité antalgique propre (Humphrey, 2008). Ces récepteurs sont retrouvés notamment au niveau des vaisseaux méningés innervés par les fibres du trijumeau.

Du fait que ces médicaments sont des agonistes sérotoninergiques, ils vont entraîner une vasoconstriction de ces artères et inhiber l'inflammation neurogène au niveau des méninges. Cependant, leur action exacte contre la migraine reste encore controversée (Humphrey, 2008).

Leur utilisation est à éviter dans certains cas : allergie, syndrome de Raynaud (et autres affections artérielles oblitérantes), hypertension artérielle mal contrôlée, insuffisance coronarienne. Du fait de leur similitude d'action, l'association de ces deux classes est contre-indiquée.

b) Triptans

Les triptans sont une nouvelle classe pharmacologique du traitement de la crise migraineuse dont l'efficacité est inégalée à ce jour. Leur utilisation ne peut se faire seulement qu'après un diagnostic certain de migraine.

Ils ont été découverts grâce aux recherches de Humphrey qui a travaillé sur le rôle des agents vasoconstricteurs dans la physiopathologie de la migraine et notamment sur la sérotonine car au cours de la migraine, une diminution en sérotonine est observée (Humphrey, 2007, 2008).

Le premier d'entre eux, le sumatriptan, a été développé selon l'hypothèse qu'au cours de la migraine une déplétion en sérotonine serait observée (Humphrey, 2008).

Il existe plusieurs sous types de récepteurs à la sérotonine. Le sous type concerné dans le traitement de la crise migraineuse est le sous-type 5-HT1 (5-HT1B, 5-HT1D). Le travail d'Humphrey et de son équipe était alors de trouver un analogue de la sérotonine capable de stimuler spécifiquement ce récepteur. Les récepteurs 5-HT1B sont localisés au niveau des vaisseaux sanguins crâniens, mais aussi au niveau des terminaisons nerveuses trigéminales.

Les récepteurs 5-HT1D sont présents au même endroit, mais aussi au niveau des fibres musculaires lisses des vaisseaux crâniens (Humphrey, 2008).

Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer le mode d'action des triptans : la vasoconstriction et l'inhibition de la terminaison du nerf trigéminal bloquant ainsi la transmission de signalisation de la douleur (Humphrey, 2007). De plus, l'inhibition neuronale au niveau des afférences trigéminales joue également sur la sortie de CGRP (Edvinsson, Kuris et Link, 2008).

Les triptans s'opposent ainsi à la vasodilatation à l'origine de la douleur. Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs à la sérotonine situés au niveau des vaisseaux sanguins crâniens (action agoniste présynaptique 5-HT1D).

Les triptans n'ont pas d'activité significative sur les autres sous-types de récepteurs 5HT à la différence des dérivés de l'ergot de seigle : c'est pour cela qu'on les qualifie d'agonistes spécifiques (Humphrey, 2007). Pendant une crise migraineuse, le taux de sérotonine augmente au niveau cérébral, les triptans exercent un rétrocontrôle qui s'oppose à la libération de la sérotonine. Enfin, ils inhibent l'influx neuronal au niveau trigéminal bloquant ainsi la libération de médiateurs de la douleur et de l'inflammation comme la substance P, le CGRP, la neurokinine A et diminue ainsi l'inflammation neurogène observée.

Compte tenu de leur effet vasoconstricteur, les triptans ne doivent pas être utilisés pendant la phase d'aura.

Utilisés convenablement, ils présentent peu d'effets indésirables et si ceux-ci apparaissent, ils sont mineurs et souvent transitoires (étourdissement, somnolence, nausée, vomissement et fatigue) (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013). On parle de « syndrome des triptans » comprenant la somnolence, les vertiges, des sensations de chaleur diffuse au niveau de la poitrine et de la gorge, une augmentation transitoire de la pression artérielle, des bouffées de chaleur, une douleur ou oppression thoracique.

Aujourd'hui, en France, 7 molécules sont disponibles (almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan). Le tableau I regroupe ces différentes molécules (Vital-Durand et Le Jeunne, 2014).

Malgré les ressemblances pharmacologiques entre les différents triptans, la pharmacocinétique et les voies d'administration diffèrent. Ainsi un patient qui ne répond pas à un triptan pourra être répondeur à un autre. Les caractéristiques des crises de chaque patient ainsi que l'efficacité et la tolérance des triptans déterminent lequel sera le plus adapté pour un patient donné. Avant de conclure sur l'inefficacité d'un triptan, il est recommandé de le tester sur au moins 3 crises (sauf en cas d'intolérance). En effet, un patient non répondeur à un triptan lors de la première crise peut ensuite devenir répondeur.

Dans 25% des cas, un échec thérapeutique est observé. Une deuxième prise ne sera pas plus efficace. Une deuxième administration pourra être réalisée lorsqu'une céphalée traitée réapparait en respectant une durée d'intervalle de 2 heures (4 heures s'il s'agit du naratriptan).

Les voies d'administration sont orales, parentérales et pernasales (uniquement pour le sumatriptan). La voie orale est la plus utilisée, mais on observe une mauvaise biodisponibilité. Les administrations par voie sous-cutanée sont plus efficaces que celles par voie orale. La voie nasale permet un début de soulagement rapide et est adaptée aux patients souffrant de nausées ou vomissements lors de leur crise.

Les triptans sont contre-indiqués chez l'enfant. Cependant, le sumatriptan en spray nasal est le premier à être indiqué chez l'adolescent de plus de 12 ans (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013).

Tableau I : Les différents triptans d'après Vital Durand et Le Jeunne (2014).

Principes Actifs	Spécialités	Posologies
Zolmitriptan	Zomig®, Zomigoro® 6 ou 12 comprimés 2,5 mg	2,5 mg/prise Max 5 mg/24 heures
Naratriptan	Naramig® 6, 12 ou 18 comprimés 2,5 mg	2,5mg/prise Max 5 mg/24 heures
Sumatriptan	Imigrane® 6 comprimés 50 mg Imigrane® Forme pernasale 10 mg/0,1 mL ou 20 mg/0,1mL Imigrane® Forme injectable 6 mg/0,5 mL	50 mg à 100 mg/prise Max 200 mg/24 heures 10 à 20 mg dans une narine Max 40 mg/24 heures Injection sous-cutanée 6 mg /crise Max 12 mg/24 heures
Almotriptan	Almogran® 6 ou 12 comprimés 12,5 mg	12,5 mg/ prise Max 25 mg/ 24 heures
Elétriptan	Relpax® 6 ou 10 comprimés 20 ou 40 mg	20 à 40 mg/prise Max 80 mg/ 24 heures
Frovatriptan	Tigreat®, Isimig® 2, 6 ou 12 comprimés 2,5 mg	2,5 mg à 5 mg/ prise Max 5 mg/24 heures
Rizatriptan	Maxalt® 6 ou 12 comprimés 5 ou 10 mg Maxaltlyo® 2, 6 ou 12 comprimés 10 mg	5 à 10 mg/prise Max 20 mg/24 heures

c) Dérivés de l'ergot de seigle

Deux molécules appartiennent à cette classe : le tartrate d'ergotamine et la DiHydroErgotamine (DHE). Elles possèdent des propriétés sérotoninergiques, mais également des propriétés dopaminergiques, leur donnant un effet anti-émétique, et agoniste partiel des récepteurs alpha-adrénergique (Vital Durand et Le Jeunne, 2014).

L'ergotamine est un agoniste partiel sérotoninergique (agoniste 5-HT1A et 5-HT1D) induisant une vasoconstriction au niveau du territoire de la carotide et va ainsi agir sur l'évolution de la crise migraineuse en corrigeant les anomalies vasomotrices. Elle est également agoniste adrénergique (récepteurs alpha 1 et alpha 2). Elle permet ainsi à des doses élevées la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dont on soupçonne un rôle dans la survenue de migraine.

Commercialisée sous le nom de Gynergène caféiné ®, elle est le plus fréquemment utilisée par voie orale. La biodisponibilité de l'ergotamine étant faible et sa résorption lente, on l'associe à la caféine pour corriger ces 2 paramètres. La forme rectale peut être utilisée notamment en cas de signes digestifs associés. En début de crise, la posologie recommandée est de 1 à 2 mg, les posologies maximales sont de 6 mg/jour et de 10 mg/semaine. En cas d'inefficacité, la voie injectable sera envisagée.

La DHE, dérivé de l'ergotamine, est un agoniste partiel alpha-adrénergique (alpha 1 et alpha 2) et sérotoninergique. C'est donc aussi un vasoconstricteur, toutefois moins puissant que l'ergotamine mais mieux tolérée (Vital-Durand et Le Jeunne, 2014).

La DHE (Ikaran®, Seglor®, Tamik®…) par voie orale à la dose de 6 à 10 mg/jour au cours d'un repas était envisagée pour prévenir les crises (Lantéri-Minet, 2007). Mais, la DHE bien que largement utilisée en France, car bien tolérée, s'est vu retirer l'AMM dans plusieurs indications dont celle de la migraine depuis novembre 2013 par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Ceci est dû au risque de fibrose et d'ergotisme qu'elle pourrait entrainer. Seules les formes injectables Dihydroergotamine injectable® (intramusculaire, intraveineux et sous-cutané) et depuis peu la forme nasale Diergo-Spray® ont une place dans le traitement de la crise.

La posologie maximale pour la voie nasale est de 4 pulvérisations par jour et de 16 par semaine, pour la voie injectable une ampoule (1mg) à renouveler une fois si besoin (maximum 2 mg/24 heures).

Ayant un métabolisme hépatique cytochrome P450 dépendant, les dérivés de l'ergot de seigle présentent de nombreuses interactions médicamenteuses (notamment une contre-indication avec les macrolides et les triptans) et une demi-vie longue posant le problème d'accumulation voire de toxicité. Les effets indésirables retrouvés sont des troubles digestifs, ainsi qu'une somnolence, des fourmillements au niveau des extrémités et des crampes.

Bien que ces molécules soient utilisées depuis plus de 50 ans, leur efficacité est rare et souvent discutée selon de nombreuses études pharmaco-cliniques (ANAES, 2013).

d) Les gépans

Les antagonistes des récepteurs du CGRP (ou gépans) sont une nouvelle classe antimigraineuse dont l'action est de bloquer le CGRP au niveau de ses récepteurs (Edvinsson, Kuris et Link, 2008).

Le CGRP est un neuropeptide vasodilatateur ayant un rôle dans la transmission d'information nociceptive, dans le contrôle de la vasodilatation, dans la fonction motrice, la sécrétion et l'olfaction (Edvinsson, 2008). Le CGRP est exprimé partout dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique.

Ce peptide se présente sous deux formes : αCGRP qui est exprimé dans le système nerveux tandis que βCGRP est exprimé au niveau du système entérique. Des études expérimentales et cliniques ont montré qu'une augmentation du taux de CGRP est observée au niveau du système trigéminal lors d'une attaque migraineuse (Edvinsson et Eftekhari, 2010). L'importante corrélation entre la sortie de CGRP et la céphalée migraineuse a amené à faire des travaux sur des antagonistes des récepteurs à la CGRP (Edvinsson, Kuris et Link, 2008).

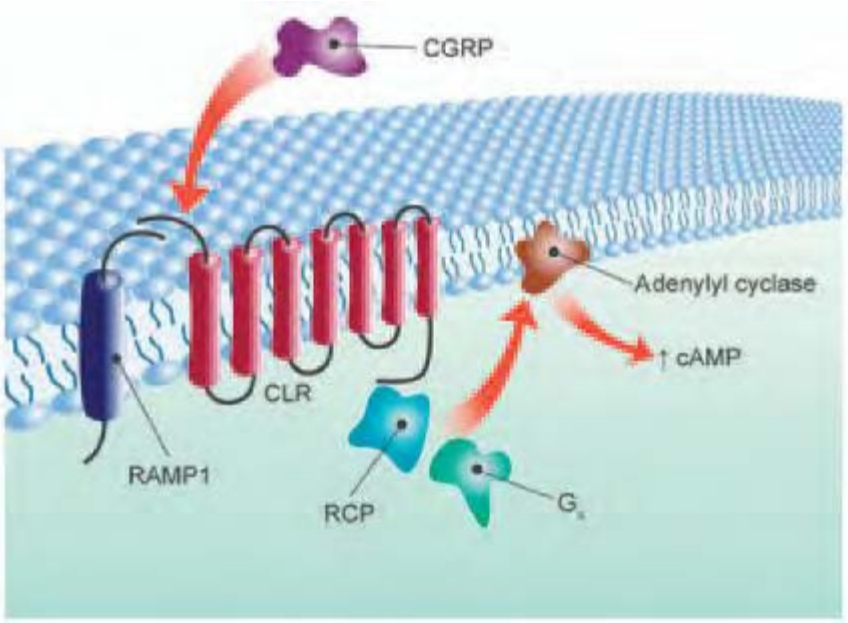

Figure 2 : Schéma du récepteur du CGRP d'après Edvinsson et Eftekhari (2010).

Ainsi le développement récent des antagonistes des récepteurs du CGRP a démontré une efficacité clinique dans le traitement de la crise migraineuse. Les antagonistes du CGRP réduisent l'inflammation neurogène et diminuent la signalisation de la douleur au niveau trigéminal (Edvinsson, 2008 ; Ducros, 2013). En effet, au niveau des synapses centrales, le CGRP joue le rôle de jonction entre 2 neurones de second ordre afin de transmettre les informations douloureuses vers les régions corticales hautes (Edvinsson et Eftekhari, 2010). Ainsi en bloquant la CGRP, les gépans empêchent la propagation de la douleur.

Les premiers gépans développés sont l'olcegépan, puis le telcagépan. Ce dernier est le premier antagoniste du récepteur du CGRP efficace (Edvinsson et Eftekhari, 2010). Ils

montrent une haute affinité pour les récepteurs du CGRP encore plus importante que le ligand endogène.

L'avantage majeur de cette nouvelle classe est son absence de pouvoir vasoconstricteur. Ainsi, elle peut être utilisée chez les patients migraineux ayant une pathologie cardiovasculaire. D'autant que des récepteurs du CGRP sont aussi localisés au niveau du cœur, du foie, de l'intestin ou de la peau (Edvinsson, 2008).

Comparé aux triptans, leur effet est prolongé : on observe un soulagement de la douleur après 2 heures, une amélioration des symptômes associés et de l'incapacité fonctionnelle.

Ces nouvelles molécules semblent efficaces, mais leur arrivée est freinée par un effet indésirable : une toxicité hépatique (Ducros, 2013).

III. Traitement de fond

1. Généralités

Le traitement de fond, quant à lui, a pour but de réduire la fréquence des crises. Il est proposé aux patients souffrant d'au moins 2 crises par mois et lorsqu'un patient consomme depuis 3 mois de 6 à 8 traitements de crise mensuellement. On jugera efficace un traitement de fond lorsque celui-ci réduira la fréquence des crises de 50% au minimum. En cas d'échec, la posologie sera augmentée (si bonne tolérance) ou le traitement de fond sera changé (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013).

Un grand nombre de classes et de molécules peuvent être prescrits dans le traitement de fond de la migraine. Selon la HAS (2013), en première intention seront utilisés les bétabloquants, l'amitriptyline, l'oxétorone, le topiramate et en seconde intention, le pizotifène, la flunarizine, le valproate de sodium, la gabapantine. Le tableau II regroupe les différents traitements de fond les plus couramment utilisés avec leur posologie, leurs principaux effets secondaires et leurs contre-indications (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al*., 2013).

Tableau II : Médicaments antimigraineux de fond majeurs d'après ANAES (2013).

Principes actifs	Posologie (par jour)	Effets indésirables	Contre-indications
Propranolol Métoprolol Timolol (hors AMM) Aténolol (hors AMM) Nadolol (hors AMM)	40-240 mg 100-200 mg 10-20 mg 100 mg 80-240 mg	Fréquents : asthénie, mauvaise tolérance à l'effort Rares : insomnie, cauchemars, impuissance, dépression	Asthme, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardies *NB* : possibilité d'aggravation des migraines avec aura
Oxétorone	60-180 mg (1-3 cp) en une prise le soir	Fréquent : somnolence Rare : diarrhée nécessitant l'arrêt du traitement	-
Amitriptyline	10-50 mg le soir	Sécheresse de bouche Somnolence Prise de poids	Glaucome, adénome prostatique
Pizotifène	3 comprimés par jour à doses progressives	Sédation Prise de poids Rares : troubles digestifs, vertiges, douleurs musculaires, asthénie	Glaucome, troubles urétro-prostatiques
Valproate de sodium (hors AMM)	500-1 000 mg	Nausées, prise de poids, somnolence, tremblement, alopécie, atteinte hépatique	Pathologies hépatiques
Méthysergide	2-6 mg (1-3 cp) Arrêt nécessaire 1 mois tous les 6 mois	Fréquents : nausées, vertiges, insomnie Rare : fibrose rétropéritonéale	HTA, insuffisance coronarienne, artériopathies, ulcère gastrique, insuffisance hépatique et rénale
Flunarizine	10 mg (1 cp le soir) Pas plus de 6 mois consécutifs	Fréquents : somnolence, prise de poids Rares : dépression, syndrome extra-pyramidal	Syndrome dépressif, syndrome extra-pyramidal
Gabapentine (hors AMM)	1 200-2 400 mg	Nausées, vomissements, convulsion, somnolence, ataxie, vertiges	Hypersensibilité à la gabapentine

2. Dérivés de l'ergot de seigle

On trouve le méthylsergide (Desernil®), dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle, d'utilisation limitée car présentant une mauvaise tolérance. Pour diminuer le risque de fibrose, effet secondaire rare mais grave, la durée maximale du traitement est de 6 mois ou le traitement sera interrompu un mois tous les 4 à 6 mois (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013). L'arrêt du traitement doit se faire progressivement afin d'éviter tout risque d'effet rebond. De plus, le traitement doit être accompagné d'une surveillance particulière (vitesse de sédimentation, créatininémie, diurèse, urographie intraveineuse au moindre doute, parfois radiographie pulmonaire). Ce traitement sera donc réservé aux migraines récurrentes, sévères et réfractaires aux autres traitements.

3. Béta-bloquants

Selon plusieurs études (ANAES, 2013), 5 béta-bloquants seraient efficaces dans le traitement de fond de la migraine, béta-bloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque :

- le propranolol (Avlocardyl®)
- le timolol (Timacor®)
- le métoprolol (Lopressor®, Seloken®)
- l'aténolol (Ténormine®)
- le nadolol (Corgard®)

Le propranolol et le métoprolol, dans leur forme à libération prolongée, sont les plus utilisés en France et sont les seuls à bénéficier de l'AMM (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013).

Dans cette indication, le mécanisme n'est pas totalement élucidé. Leur action résulterait du blocage des récepteurs bêta-2 adrénergiques des vaisseaux permettant une stabilité du tonus vasculaire et de l'inhibition de la capture de la sérotonine par les plaquettes.

Si le patient ne présente aucune contre-indication aux béta-bloquants (asthme, syndrome de Raynaud, bradycardie importante, diabète…), ils constituent le traitement de fond de première intention. En effet, ils présentent une bonne tolérance. L'effet indésirable le plus rencontré est l'asthénie. Des troubles du sommeil, un syndrome dépressif sont parfois observés. Administrés à ces doses ils n'infligent le plus souvent aucune modification de la pression artérielle ou du rythme cardiaque.

4. Dérivés tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques imipraminiques ont montré une efficacité dans le traitement de la migraine. Leur efficacité est indépendante de leur effet sur l'humeur. En effet, les doses nécessaires dans l'indication antimigraineuse sont largement inférieures (< 50 mg) à celles utilisées dans la dépression (ANAES, 2013).

Leur action sur la migraine résulte de leur inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine aussi bien au niveau cérébral qu'au niveau des plaquettes. En plus, leurs propriétés antisérotoninergique et antihistaminique H1 participent à leur action antimigraineuse. Ainsi, l'amitriptyline (Laroxyl®), l'imipramine (Tofranil®), la doxépine et la clomipramine (Anafranil®) sont utilisées en traitement de fond de la migraine. Leur action complexe a pour conséquence un renforcement du contrôle inhibiteur de la douleur (Géraud, 2010).

On retrouve également le pizotifène (Sanmigran®), dérivé tricyclique. Ses effets antimigraineux résultent de ses propriétés antisérotoninergique, antihistaminique, faiblement anticholinergique et de son action inhibitrice sur le calcium. Parmi ses effets secondaires, les plus gênants sont la somnolence et la prise de poids (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013).

5. Autres traitements de fond

a) Inhibiteurs de flux calciques

Leur rôle dans le traitement antimigraineux résulte de leur effet inhibiteur sur l'afflux calcique dans les cellules musculaires lisses des parois artérielles permettant la stabilisation du tonus vasculaire (Sanchez et Spierings, 2002). Ainsi, la flunarizine (Sibelium®) est jugée aussi efficace que les bêta-bloquants.

En raison de syndromes dépressifs rapportés, la durée maximale d'utilisation est de 6 mois (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013). La fréquente prise de poids observée chez les patients traités par la flunarizine la fait réserver aux migraines qui échappent aux autres traitements.

b) Anti-épiléptiques

Le topiramate (Epitomax®) est le seul antiépileptique ayant une AMM dans le traitement de fond de la migraine. Le valproate de sodium (Dépakine®) et la gabapantine (Neurontin®) sont utilisés hors AMM dans le traitement prophylactique de la migraine (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013).

Ces molécules sont utilisées à des doses inférieures à celle proposées pour l'épilepsie (Ecoffey et Annequin, 2011). Ainsi, le topiramate sera utilisé à la dose de 100 mg par jour en 2 prises qui sera atteinte par palier afin de limiter l'apparition d'effets secondaires (paresthésies des extrémités, perte de poids, somnolence). Le valproate de sodium est contre-indiqué chez la femme enceinte ainsi que chez les filles adolescentes et les femmes en âge de procréer.

c) Oxotérone (Nocertone®)

En plus de ses propriétés antisérotoninergiques, on lui trouve des propriétés antihistaminique, antalgique et antiémétique lui conférant son action sur la migraine (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al*., 2013).

La somnolence est l'effet indésirable le plus rencontré. Cette molécule sera donc utilisée de préférence le soir et avec précaution chez les utilisateurs de machine ou chez les conducteurs d'engin, ainsi qu'en association à l'alcool ou à d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central.

IV. Alternatives thérapeutiques : traitement non médicamenteux

1. Généralités

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques aux traitements vus ci-dessus. En effet, certains patients peuvent préférer avoir recours à ce type d'approche plutôt qu'à des médicaments, et il est important de respecter leur choix et de pouvoir répondre à leur attente. Cependant, le pharmacien ne doit pas oublier son rôle et limiter le conseil et envoyer si besoin le patient vers une consultation médicale, car la migraine est une maladie qui nécessite un suivi médical (notamment pour éviter les complications pouvant être graves).

Ces méthodes non thérapeutiques ne sont pas considérées comme un traitement de première intention. Elles ont l'avantage de ne comporter que de rares contre-indications et d'effets indésirables. Il est toutefois recommander d'avoir recours à l'avis d'un professionnel de santé avant leur consommation (Smiley, 2005).

2. Homéopathie

Plusieurs souches homéopathiques peuvent être proposées dans le traitement de fond de la migraine (Ponsot, 2010). Selon les symptômes que décrivent les patients, sera(ont) proposée(s) la ou les souches adaptées. Un homéopathe sera le médecin le plus approprié et déterminera selon les symptômes d'un patient les souches à utiliser. Voici quelques exemples que l'on peut retrouver (Sayous, 2012) :

- migraines associées à des troubles digestifs : Nux vomica 7CH
- migraines déclenchées par un stress : Gelsenium 5CH et/ou Ignatia 7CH
- migraines avec photophobie : Versicolor 7CH
- migraines pendant la période menstruelle : Actasa racemosa 7CH
- migraines aggravées par le bruit et la lumière : Belladona 9CH
- migraines localisées du côté droit : Sanguinaria 5CH
- migraines localisées du côté gauche : Spigela 5CH

3. Phytothérapie et aromathérapie

Certaines plantes utilisées sous forme de gélule ou de tisane peuvent avoir des vertus calmantes, sédatives anti-inflammatoires et peuvent ainsi être utilisées dans la migraine. Voici quelques exemples de traitements (Nogaret, 2011) :

- migraine associée à un état de nervosité, de stress, on peut avoir recours à des plantes calmantes, sédatives telles que la lavande, l'aubépine, la valériane ou encore la passiflore.
- migraine associée à des troubles digestifs, le radis noir pourra être utilisé.
- migraine pendant la période menstruelle, le rhizome.
- pour leurs propriétés anti-inflammatoires, la grande camomille, la camomille romaine, la reine des près et le saule pourront être conseillés.

L'aromathérapie basée sur les huiles essentielles de gaulthérie, de menthe poivrée ou encore de lavande officinale, seules ou en association peut aussi être utilisée (Nogaret, 2011). Elles sont employées en onction sur le front, les tempes, les lobes de l'oreille ou encore en massage circulaire (Ponsot, 2010). Ainsi, l'huile essentielle de menthe poivrée, de par son action anesthésique et antalgique, est utilisée par voie cutanée en massage sur chaque tempe à distance des yeux. En pharmacie, on trouve des spécialités à appliquer en massage circulaire (Roll-On Aroma Express® Maux de tête, Puressentiel Roll On® Maux de tête). Attention toutefois, les huiles essentielles sont notamment contre-indiquées chez la femme enceinte et chez l'enfant de moins de 7 ans.

4. Autres

Le « *biofeedback* » a montré une efficacité pour soulager les migraines et céphalées (Smiley, 2005). Cette technique est basée sur la lutte mentale. Elle s'appuie sur l'enregistrement de différents paramètres physiologiques tels que la pression artérielle, la température corporelle, les tensions musculaires pendant une séance de relaxation. Ces informations sont récupérées par un capteur qui les transmet à l'appareil de « *biofeedback* » et sont converties en signaux sonores et visuels. Ainsi, le patient migraineux visualise son état de stress, en prend conscience et peut contrôler ses réactions psychophysiologiques. D'autres méthodes de relaxation comme le yoga et la méditation sont utilisées.

En oligothérapie, le magnésium et le cobalt, du fait de leur propriété antispasmodique, peuvent être utilisés. De plus, le cobalt possède une action sur le système nerveux (action antistress) et sur le système circulatoire (anti-spasme artériel) (Sayous, 2012). Une cure de cobalt de 1 mois est bénéfique 2 à 3 fois par an. Cependant, le cobalt ne peut être utilisé chez l'enfant et est à éviter lors d'une grossesse ou d'un allaitement.

L'acupuncture ou l'auto-acuponcture pratiquée en séance régulière serait bénéfique pour soigner les migraines. Il suffirait de masser fortement dans le sens inverse des aiguilles d'une montre le point antimigraine situé dans le creux entre le pouce et l'index (Smiley, 2005).

En officine, on peut trouver des « macarons fraicheurs » se présentant sous forme de bloc compact de menthol pur, inséré dans un support. Ils sont destinés à être appliqués sur le front et les tempes par légères frictions pour soulager la migraine. Le menthol, grâce à sa sensation de fraicheur et à son effet vasoconstricteur, peut soulager certaines migraines (Nogaret, 2011).

QUATRIEME PARTIE : LES CONSEILS A L'OFFICINE

I. Conseils généraux à l'officine

Quand un patient cherche un traitement contre la migraine, il se tourne souvent vers le pharmacien. Pharmacien et patient doivent s'entretenir sur les antécédents du patient en ce qui concerne les céphalées : la fréquence, l'intensité, le moment de survenue, l'emplacement ainsi que la durée. Au besoin, il conviendra au pharmacien d'adresser le patient vers une consultation médicale où le médecin se chargera de diagnostiquer ou non la migraine (Smiley, 2005).

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 par exemple important de rappeler au patient l'évitement des facteurs à l'origine de leur crise permettant ainsi de limiter le recours aux médicaments.

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. Accompagner le patient dans son traitement

Après l'instauration d'un traitement, le pharmacien pourra réévaluer périodiquement l'efficacité, la tolérance et l'observance de la médication mise en place.

L'HAS recommande de poser 4 questions pour évaluer l'efficacité du traitement de la crise migraineuse (SFMEC, 2015) :

- Etes-vous soulagé de manière significative 1 à 2 heures après la prise de ce traitement ?
- Utilisez-vous une seule prise de ce traitement en 24 heures ?
- Ce traitement est-il bien toléré ?
- Est-il efficace au moins 2 fois sur 3 ?

Si le patient répond OUI aux 4 questions, son traitement est jugé efficace. En revanche s'il répond NON à au moins 1 question, il est préférable d'envisager un changement de traitement (association d'un AINS et d'un triptan sur la même ordonnance la plupart du temps).

Le pharmacien pourra envoyer le patient en consultation le plus rapidement possible s'il ressent des effets secondaires aux antalgiques, en cas de signe d'ergotisme, s'il remarque un amaigrissement associé à des sueurs nocturnes ou si une hypertension artérielle est présente. De même, si des problèmes de vue, de difficulté à parler et de troubles de l'équilibre apparaissent.

Il est aussi essentiel que les patients arrivent à différencier leur traitement de fond et leur traitement de crise afin d'éviter d'éventuelles erreurs de prise.

Au niveau du traitement curatif, quelques conseils peuvent être délivrés au patient :

- ne pas anticiper la prise d'un triptan, son administration vise juste à traiter la crise et son action n'est pas prolongée dans le temps.
- prendre le plus tôt possible son traitement : dès le début de la crise pour la migraine sans aura et juste après l'aura pour la migraine avec aura. C'est pourquoi le patient doit toujours avoir sur lui un médicament pour traiter sa crise.
- si des nausées ou des vomissements sont présents, une forme nasale plutôt qu'orale sera privilégiée.
- un seul traitement de la crise doit être pris à la fois.
- respecter les doses prescrites sans les dépasser.
- prévenir le patient de tous les effets indésirables (comme la somnolence, les vertiges) pouvant survenir

En ce qui concerne le traitement de fond :

- éviter toute automédication, demander l'avis d'un spécialiste (médecin ou pharmacien) afin d'éviter tout surdosage et contre-indication.
- dans la plupart des cas, la dose thérapeutique efficace doit être introduite de façon progressive car les migraineux sont souvent « hypersensibles » à l'action des médicaments. Le patient doit donc scrupuleusement respecter les doses prescrites.
- avertir que le traitement de fond peut mettre du temps à prendre effet, en moyenne 3 mois et lui rappeler de ne pas l'arrêter en le considérant comme inefficace.
- ne jamais interrompre le traitement sans avis médical et réduire le traitement progressivement.
- être vigilant en cas de conduite pour certains médicaments.

2. Règles hygiéno-diététiques

a) Environnement

Lors d'une crise migraineuse il est préférable d'être dans un endroit calme, à l'obscurité plutôt qu'à la lumière. D'ailleurs, le port de lunettes teintées pourrait réduire la photophobie pour les migraines sensibles à la lumière (Fukui, Goncalves et Strabelli, 2008). Le migraineux devra si possible éviter les atmosphères enfumées, mal aérées et bruyantes.

b) L'activité physique

Il est recommandé de pratiquer une activité physique régulière. L'activité physique doit être structurée, planifiée utile et a pour but de maintenir la condition physique (Varkey, Cider, Carlsson *et al.,* 2011). Des preuves scientifiques ont prouvé l'impact de l'exercice dans la prophylaxie de la migraine.

Cependant, les sports violents ou avec des risques de choc sont à éviter, les sports d'endurance (cyclisme, natation ou course) sont à privilégier. La pratique d'un exercice pourrait diminuer l'intensité d'une crise migraineuse grâce à la production de béta-endorphine, analgésique naturel (Varkey, Cider, Carlsson *et al.*, 2011).

c) Le sommeil

Il est nécessaire que le patient trouve le bon rythme du sommeil : un sommeil régulier et suffisant. Un manque ou, à l'inverse, un excès de sommeil peut être à l'origine d'une migraine. Les longues grasses matinées, les soirées prolongées et les décalages horaires importants sont à éviter.

On peut aussi rappeler au patient de ne pas dormir dans une chambre trop chauffée (entre 18 et 20°C) et d'aérer quotidiennement la pièce afin d'avoir un sommeil de meilleure qualité.

d) L'alimentation

Afin d'éviter une crise de migraine, il est recommandé d'éviter certains aliments favorisants les crises (Tableau III). Il est déconseillé d'être à jeun ou de sauter un repas. En effet, puisque l'hypoglycémie serait un facteur déclenchant, il faudra inciter les patients à prendre un petit-déjeuner copieux pour éviter les hypoglycémies dans la matinée (Ponsot, 2010).

Certains aliments sont aussi à éviter notamment ceux riches en acides aminés ayant une action vasodilatatrice tels que le chocolat et les fromages fermentés. Les excitants (le café, le thé et ou encore les boissons à base de cola) sont également déconseillés surtout chez les gros consommateurs (Ponsot, 2010). Des études ont toutefois montré que chez les non consommateurs de caféine, une prise en début de crise serait bénéfique (Finocchi et Sivori, 2012).

Tableau III : Principaux aliments susceptibles d'induire des céphalées d'après Chatap, Giraud, Vincent *et al*., (2004).

Facteurs responsables	Propriété	Aliments
Nitrites	Favorisent la conservation des viandes	Viandes en conserve, saucisses, poissons fumés
Glutamate monosodique	Rehausseur de saveur	Cuisine chinoise, produits surgelés ou en conserve
Amines	Substances vasoactives naturelles	
Tyramine	Produite naturellement par la fermentation	Vin rouge, bière, fromages vieillis (Gruyère, Camembert, Roquefort, Brie), viandes vieillies ou faisandées, saucisses, fruits et légumes trop mûrs, levures (beignets, pains frais)
Octopamine		Fruits citrins (citron, pamplemousse, clémentine) - Jambon - Homard
Phényléthylamine		Chocolat, desserts et boissons contenant du cacao
Aspartame	Succédané du sucre	Boissons gazeuses, aliments diététiques, friandises
Caféine (excès ou sevrage brutal)		Café, thé, colas, certains analgésiques
Sulfites	Souvent rajoutés pour favoriser la fermentation	Cognac, scotch, crevettes
Autres	Stimulation du nerf trijumeau	Crème glacée, boissons très froides
	Libération de sérotonine	Aliments gras Anchois, avocats, fruits secs, tomates, épinards

La déshydratation peut être à l'origine d'une crise migraineuse. Il est ainsi important de rappeler au patient de boire régulièrement.

e) Le tabac

Le tabac n'est pas un facteur déclenchant connu. Cependant, il entraîne un risque vasculaire et potentialise le risque d'accident vasculaire. Il est donc préférable de lutter contre le tabagisme chez le patient migraineux (Fukui, Goncalves et Strabelli, 2008).

f) Divers

Le froid ou le chaud selon les patients peut soulager la douleur. Ainsi, un glaçon dans un gant de toilette ou une lingette, peut être appliqué sur la tempe ou sur le front. Il existe aussi des bandeaux antimigraineux vendus en pharmacie (Cryochrono®).

Un léger massage au niveau des zones douloureuses : veine temporale ou le front (souvent les veines sont dilatées à ces endroits lors des crises) soulage rapidement la douleur chez certains patients.

On peut interroger le patient sur ses facteurs déclenchants (voir chapitre II) savoir s'il les connait, s'il peut les éviter.

3. Outils d'aide

a) Agenda du migraineux

Afin d'optimiser la prise en charge, un agenda de migraine (Tableau IV) peut être proposé aux patients mentionnant :

- la date et l'heure de survenue de la crise, la durée et l'intensité de la douleur (légère, moyenne, sévère).
- les facteurs déclenchants et les possibles symptômes associés à la crise tels que les nausées ou vomissements.
- les médicaments utilisés lors de la crise et leurs efficacités.

Tableau IV : Modèle d'agenda de la migraine d'après ANAES (2013).

J	Janvier				Février				Mars				Avril				Mai				Juin			
	D	I	FD	Médicaments	D	I	FD	Médicaments	D	I	FD	Médicaments	D	I	FD	Médicaments	D	I	FD	Médicaments	D	I	FD	Médicaments
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, Médicaments : indiquer le nom et la dose

Ceci permet à la fois au médecin de surveiller la sévérité et la fréquence de survenue des crises, d'orienter son choix thérapeutique (envisager l'installation de traitement de fond ou non), et d'évaluer la consommation de médicaments (SFEMC, 2015).

Pour les patients, l'agenda l'aidera à préparer ses prochaines consultations avec son médecin traitant, de suivre sa consommation médicamenteuse et de prendre conscience des facteurs déclenchant ses crises.

Le rôle du pharmacien sera de rassurer le patient sur sa maladie. Il l'aidera à faire l'inventaire des facteurs de déclenchement de la crise, car leur éviction est déjà un point clé dans la résolution de la maladie, et de le guider sur la prise de ses médicaments.

b) Questionnaires

De nombreux outils sont à disposition des professionnels de santé pour évaluer l'impact de la migraine au quotidien. Le questionnaire MIDAS (Migraine Distability ASsessment Program) permet par exemple d'évaluer l'intensité des migraines et l'impact sur la vie quotidienne (Tableau V).

Tableau V : Questionnaire MIDAS d'après Smiley (2015).

1. Pendant combien de journées au cours des trois derniers mois vos céphalées vous ont-elles empêché de vous rendre à votre travail ou à l'école ?	**__JOURS**
2. Pendant combien de journées au cours des trois derniers mois votre rendement professionnel ou scolaire a-t-il été réduit de moitié ou davantage par vos céphalées ? (ne pas inclure les journées d'absentéisme professionnel ou scolaire visées par la question 1.)	**__JOURS**
3. Pendant combien de journées au cours des trois derniers mois vos céphalées vous ont-elles empêché d'accomplir vos tâches domestiques ?	**__JOURS**
4. Pendant combien de journées au cours des trois derniers mois votre activiré domestique a-t-elle été réduite de moitié ou davantage par vos céphalées ? (Ne pas inclure les journées de non activités domestiques visées par la question 3.)	**__JOURS**
5. Pendant combien de journées au cours des trois derniers mois avez-vous dû renoncer à des activités familiales, sociales ou récréatives à cause de vos céphalées ?	**__JOURS**
TOTAL	**__JOURS**
A*. Pendant combien de journées au cours des trois derniers mois avez-vous souffert de céphalées ? (Si un épisode a duré plus d'une journée, comptez chaque journée.)	**__JOURS**
B*. Sur une échelle de 0 à 10, quel score moyen de gravité attribueriez-vous à ces céphalées ? (O équivaut à l'absence de douleur et 10 à la douleur la plus intense.)	**__JOURS**

Après avoir répondu au questionnaire, additionnez le nombre de jours indiqués en réponses aux questions de 1 à 5 (sans tenir compte de A et de B).

Grade :

I	SCORE 0-5	Incapacité très légère ou nulle
II	SCORE 6-10	Incapacité légère
III	SCORE 11-20	Incapacité modérée
IV	SCORE ≥ 21	Incapacité importante

*Les questions A et B on été ajoutées afin d'avoir une idée globale du nombre de jours pendant lesquels les migraines vous affectent et à quel degré elles vous affectent.

Selon le grade auquel un patient se situe, les besoins thérapeutiques pourront être évalués par le médecin.

Le questionnaire HIT-6 (Headache Impact Test) quant à lui à pour but d'évaluer le handicap lié à la migraine par l'intermédiaire de 6 items et ainsi d'évaluer la sévérité de la pathologie (Tableau VI). Il peut servir à évaluer l'influence des migraines sur la vie quotidienne, au travail, à l'école ou à la maison.

Tableau VI : Questionnaire HIT-6 d'après Radat et Lantéri-Minet (2008).

	JAMAIS	**RAREMENT**	**DE TEMPS EN TEMPS**	**TRES SOUVENT**	**TOUT LE TEMPS**
Lorsque vous avez des maux de tête, la douleur est-elle intense ?					
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 ?					
Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous allonger ?					
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 ?					
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 ?					
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 ?					
TOTAL					
Pour calculer le score total, additionnez les points obtenus pour chaque colonne	6 points par réponse	8 points par réponse	10 points par réponse	11 points par réponse	13 points par réponse
SCORE TOTAL Un score total inférieur à 55 est le témoin d'un impact léger ou modéré alors qu'un score supérieur à 55 est le signe d'un impact important à majeur					

II. Conseils adaptés aux situations particulières

1. La migraine du patient âgé

Avec le vieillissement, la prévalence de la migraine à tendance à diminuer, mais de nombreux cas existent (Chatap, Giraud et Vincent, 2004). Le traitement est en théorie le même que celui utilisé chez un patient plus jeune. Cependant, en regard des contre-indications et des effets indésirables, le traitement chez la personne âgée est un terrain fragile. En effet, chez ce type de population, d'autres pathologies sont souvent concomitantes et des traitements sont déjà instaurés.

De plus, les céphalées peuvent avoir pour origine les traitements antalgiques (on parle alors d'abus médicamenteux). La prise en charge de la douleur chez les personnes âgées constitue un enjeu délicat tant sur le plan social (qualité de vie, entourage…) qu'économique (Chatap, Giraud et Vincent, 2004).

Les traitements antalgiques sont souvent moins bien tolérés. L'usage des triptans chez les personnes de plus de 65 ans est contre-indiqué et les AINS sont largement déconseillés d'autant plus en cas d'insuffisance rénale. Les opiacés ou leurs dérivés sont aussi déconseillés en cas de démence. Le traitement de la crise n'est donc pas facile à être établi. L'instauration d'un traitement devra être prudent et en général à demi dose pour les sujets très âgés (plus de 80 ans).

Au comptoir, si une personne se présente sans antécédent connu, on se limitera à délivrer du paracétamol.

Chez les personnes âgées, des céphalées lancinantes, pulsatiles peuvent survenir au niveau fronto-temporal. Ces douleurs très sensibles peuvent réveiller le patient par le simple contact de l'oreiller ou par une brosse à cheveux. Elles ne sont pas à prendre à la légère et doivent alerter. En effet, ces signes sont caractéristiques d'une maladie de Horton dont le pronostic vital est bien plus engagé qu'une simple crise migraineuse (Chatap, Giraud et Vincent, 2004).

2. La migraine chez la femme enceinte

Une céphalée inhabituelle observée chez une femme enceinte migraineuse nécessitera une consultation en urgence afin d'éliminer le diagnostic de céphalée secondaire.

Lors de sa grossesse, une « lune de miel » est habituellement présente où l'on observe une diminution nette des crises en fréquence voire leur disparition (dans 10 à 20% des cas). En revanche, dans moins de 5% des cas, une aggravation s'observe (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al*., 2013). Ce phénomène serait dû au taux élevé d'estrogènes. Un premier accès de migraine peut survenir au 3ème trimestre 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.

Le plus souvent, la grossesse atténue le nombre et la fréquence des crises. En raison du problème de tératogénicité et des pauvres données sur les risques potentiels d'un médicament

sur la grossesse, sur l'accouchement et l'allaitement, traiter une femme enceinte migraineuse n'est pas simple (ANAES, 2013). Si les migraines sont peu sévères, on évitera le recours au traitement médicamenteux. Si cela est inévitable, en traitement de crise, le paracétamol sera utilisé en première intention quelque soit le moment de la grossesse ou de l'allaitement. En dehors de toute prescription médicale, seul le paracétamol pourra être utilisé en traitement de crise.

En cas d'échec, l'ibuprofène peut être proposé, mais jusqu'à 6 mois de grossesse, au-delà son utilisation est contre-indiquée (tout comme les autres AINS) (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013).

Le recours aux antalgiques de palier 2 (tramadol, codéine) sera possible ponctuellement en cas d'inefficacité des molécules du palier 1.

Les dérivés ergotés sont contre-indiqués en raison de leur effet utérotonique et embryotoxique démontré chez l'animal aussi bien au cours de la grossesse que pour l'allaitement.

En raison du manque de données concernant les triptans, leur utilisation est à éviter. Seul le sumatriptan (Imigrane®) pourra être utilisé en cas d'avis médical.

Du fait de la fréquente amélioration de la migraine au cours de la grossesse, le problème de traitement de fond se pose rarement. Cependant en cas d'échec au traitement non thérapeutique, un bêtabloquant sera proposé en première intention (propranolol ou métoprolol).

En deuxième intention, les antidépresseurs tricycliques sont employés. On pourra utiliser l'amitriptyline, si un état dépressif est associé. En ce qui concerne les autres traitements de fond, la balance bénéfice-risque sera évaluée au cas par cas (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013).

Pour une femme migraineuse désirant une grossesse, le pharmacien la rassurera en lui expliquant que les données connues sur la migraine ne sont pas liées à une mauvaise évolution de la grossesse (Lantéri-Minet, 2013). Il pourra également lui indiquer les médicaments formellement contre-indiqués en cas de grossesse, à savoir les dérivés de l'ergot de seigle, le valproate et divalproate de sodium, l'aspirine et les AINS dès le 5ème mois de grossesse. Aussi, il la réconfortera en lui apprenant qu'au cours de sa grossesse, tout comme pendant l'allaitement, un traitement sera possible.

Cas de comptoir :

Adeline 28 ans, se présente à l'officine, elle est enceinte de 4 mois, et est migraineuse depuis l'adolescence. Ses migraines sont traitées par Imigrane® pour la crise, elle prend également un traitement de fond : propranolol. Depuis son début de grossesse, elle n'a pas eu de migraine. Mais ce matin, une migraine survient et elle prend un comprimé d'Imigrane®. Elle consulte la notice et voit que ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse. Affolée elle est venue à la pharmacie.

Analyse du cas :

Imigrane® (sumatriptan) appartient à la famille des triptans, vasoconstricteur artériel par son effet agoniste des récepteurs 5-HT1B/-1D, il est utilisé pour le traitement de la crise migraineuse. Sa posologie étant de 50 mg à 100 mg par prise, avec une dose journalière maximale de 200 mg. Si la prise d'un comprimé ne soulage par la crise, la prise d'un second comprimé ne sera pas utile. En revanche, si la première prise a soulagé la crise, une deuxième prise pourra être utilisée pour soulager une nouvelle crise avec un délai de 2 heures entre les prises, sans dépasser 2 comprimés par jour. On rappelle que le traitement doit être consommé le plus tôt possible lorsque survient la crise.

Le propranolol est un béta-bloquant ayant une AMM dans le traitement de fond de la migraine. Il est utilisé à raison de 40 à 240 mg par jour. L'effet indésirable le plus important à rappeler au patient est la possible survenue d'asthénie.

Dans un premier temps, il convient de rassurer la patiente sur la prise du médicament, quant au risque de tératogénicité. En effet, même si les triptans sont contre-indiqués pendant la grossesse, les données de pharmacovigilance sont rassurantes, il est inutile d'affoler la patiente (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al*., 2013).

Toutefois, nous l'envoyons consulter un médecin et lui conseillons de plus ne prendre ce médicament sans avis médical. Seul le paracétamol peut être utilisé sans risque au cours de la grossesse, les AINS étant contre-indiqués à partir du 6ème mois, mais sont à éviter avant cette période. On privilégie les traitements non médicamenteux pour la crise : homéopathie, relaxation, détente, compresses froides.

Son traitement de fond sera poursuivi si l'état migraineux le justifie, et ce à la posologie minimale efficace. Les béta-bloquants sont les médicaments de fond à privilégier en première intention chez la femme enceinte.

A noter que l'exposition médicamenteuse de la patiente devra être signalée à la pharmacovigilance (pharmacovigilance du laboratoire qui fabrique le médicament concerné ainsi que le centre de référence sur les agents tératogènes).

3. La migraine chez l'enfant

Chez l'enfant, la migraine est difficile à évaluer notamment chez les très jeunes patients. Les signes cliniques sont quasiment les mêmes que chez l'adulte à la différence de leur durée (1 heure chez l'enfant *versus* 4 heures chez l'adulte) et la localisation (unilatérale chez l'adulte, bilatérale et frontale chez l'enfant).

D'après de récentes études, la prévalence de la migraine infantile en France serait proche de 9% (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.,* 2013). Comme pour les adultes, le diagnostic et la mise en évidence des facteurs déclenchant les crises sont importants.

Pour traiter la crise d'un enfant migraineux, en première intention, le paracétamol et les AINS seront utilisés. La thérapeutique sera choisie selon son efficacité, l'âge de l'enfant, les éventuelles contre-indications et les effets indésirables pouvant survenir. Le paracétamol (60 mg/kg/jour) est le plus employé car inoffensif. Pour les AINS, on utilisera préférentiellement l'ibuprofène, chez les enfants de plus de 6 mois à raison de 10 mg/kg. Le diclofénac et le naproxène ne seront utilisés que chez les enfants de plus de 6 ans. L'aspirine sera utilisée si possible chez les enfants de plus de 15 ans afin d'éviter le syndrome de Reye (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.,* 2013).

L'enfant doit pouvoir recevoir son traitement pour la crise migraineuse à l'école (Ecoffey et Annequin, 2011).

A partir de 12 ans (ou 30 kg), le sumatriptan nasal pourra être choisi en seconde intention. Le métoclopramide, seul ou en association, sera administré en cas de troubles digestifs associés. Les dérivés de l'ergot de seigle ne seront pas utilisés avant l'âge de 10 ans et seront peu utilisés en raison du peu de preuve d'efficacité et des effets secondaires observés. Les produits à base d'opiacés sont à proscrire en raison de leur inefficacité et les risques d'abus potentiel (ANAES, 2013).

En ce qui concerne le traitement de fond, il sera mis en place en cas de crises fréquentes (au-delà de 2 crises par semaine) ou invalidantes (problème au niveau scolaire, lors d'activités quotidiennes ou familiales). Les thérapeutiques non médicamenteuses sont à privilégier chez l'enfant (comme l'hypnose, la relaxation…) (Ecoffey et Annequin, 2011). En cas d'échec, les molécules utilisées sont le propranolol (2 à 4 mg/kg/jour), l'amitriptyline (3 à 10 mg/jour), la flunarizine (5 mg/jour), le pizotifène (1 mg/jour), la DHE (pour les enfants de plus de 16 ans sous forme endonasale ou injectable), le métoprolol (25 à 50 mg/kg/jour), et l'oxétorone (15 à 30 mg/jour) (ANAES, 2013).

Seuls, la flunarizine et le pizotifène ont une AMM chez l'enfant, respectivement de plus de 10 ans et de plus de 12 ans (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al.*, 2013). Le choix sera fait selon l'efficacité et la tolérance.

Des carnets ludiques simples réalisés par le centre de référence de la migraine de l'enfant peuvent être remis aux enfants et à leur famille afin de les aider à comprendre ce qu'est une migraine, les symptômes et comment la prendre en charge (SFEMC, 2015).

Cas de comptoir :

En séjour dans la région, Clémence, 13 ans, et sa maman se présente à la pharmacie. La jeune fille sort de chez le médecin, elle souffre d'une angine, voici sa prescription :

Docteur R
Médecine générale
55 2 ----- -

Le 10 juillet 2015

Mlle G… Clémence,
13 ans, 43 kg, 1m52

ZECLAR® (Clarithromycine 50 mg/ml) 1 dose-poids matin et soir pendant 5 jours

DOLIPRANE® (Paracétamol 2,4 % suspension buvable) 1 dose-poids 3 fois par jour si fièvre/douleur

MAXILASE® Sirop Fl/200mL

En consultant le dossier pharmaceutique (DP), on s'aperçoit que Clémence est traitée régulièrement par du gynergène caféiné pour des migraines.

Analyse du cas :

La clarithromycine est un antibiotique de la classe des macrolides utilisé ici pour le traitement de l'angine à raison de 15 mg/kg/jour chez l'enfant pendant une durée de 5 jours.

Le paracétamol, analgésique et antipyrétique est utilisé en première intention pour le traitement symptomatique de l'angine. La posologie maximale est de 60 mg/kg/24 heures répartie en 4 prises espacées de 6 heures.

Le maxilase est quant à lui une enzyme à visée anti-inflammatoire utilisée dans les états congestifs de l'oropharynx. Il présente peu d'effets indésirables, quelques rares cas d'allergie sont observés. La posologie pour cette patiente, non précisée sur l'ordonnance sera de 2 cuillères à café 3 fois par jour sur une durée de 5 jours maximum.

Gynergène-caféiné® est une association entre un dérivé ergoté (l'ergotamine) et de la caféine. L'ergotamine est un dérivé de l'ergot de seigle utilisé dans le traitement de la crise migraineuse. Il est associé à de la caféine, stimulant du système nerveux central. Bien que faiblement prescrit, Gynergène-caféiné® peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans, la posologie étant de moitié par rapport à celle de l'adulte soit 1 comprimé par prise à répéter une fois après 30 minutes si la douleur est toujours présente. Des troubles digestifs bénins tels que nausées ou vomissements sont parfois observés. Ce médicament est à prendre dès le début des symptômes (ANAES, 2015).

Une contre-indication est présente : en effet, l'association d'un macrolide et d'un dérivé de l'ergot de seigle est contre-indiquée. Ceci est dû au risque d'ergotisme par inhibition du

métabolisme hépatique des dérivés ergotés.

Par précaution, même si le traitement de crise ne sera pas forcément pris par la jeune fille, on contacte le médecin prescripteur pour l'avertir de la contre-indication. Celui-ci remplacera l'antibiotique par un autre de la famille des pénicillines : Augmentin® 100 mg/12,5 mg par mL (association d'amoxicilline et d'acide clavulanique), 1 dose poids 3 fois par jour pendant 6 jours.

On peut noter l'importance du DP dans le rôle du pharmacien. Il permet d'avoir accès aux médicaments délivrés sur ordonnance ou non dans les 4 derniers mois quelle que soit la pharmacie. Grâce à celui-ci on peut adapter le conseil, détecter des interactions, vérifier qu'aucun médicament ne fait double emploi et tout risque de surdosage (notamment avec les médicaments contenant du paracétamol).

4. La migraine chez le patient hypertendu

La migraine et l'hypertension sont deux pathologies qui coexistent fréquemment, mais la prévalence de la migraine dans la population hypertendue reste inconnue. La relation entre les deux montre qu'un mauvais contrôle de la pression artérielle renforce et aggrave les crises migraineuses. Cette relation n'est pas clairement définie, même si plusieurs classes d'antihypertenseurs tels que les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine et les sartans ont montré une efficacité pour diminuer l'intensité et la fréquence des migraines (Young, 2006).

D'après quelques auteurs, une hypertension mal ou non maitrisée risque d'augmenter l'intensité et la fréquence des migraines, voire de transformer une migraine se produisant occasionnellement en une céphalée quotidienne chronique. Ainsi, un bon traitement antihypertenseur et une pression correcte sont des facteurs favorisant le soulagement d'une migraine (Heywood and Prentice, 2001).

Les céphalées, dont la migraine, sont des effets indésirables de nombreux médicaments utilisés pour lutter contre l'hypertension. Il s'agit surtout des antagonistes calciques ou des vasodilatateurs à action directe. A l'inverse, des médicaments utilisés pour soigner la migraine peuvent être à l'origine d'hypertension. La prise en charge du patient hypertendu et migraineux impose donc un choix thérapeutique limité et difficile à établir.

A noter que d'autres médicaments pouvant être pris par un patient hypertendu peuvent être aussi à l'origine de céphalées (les nitrates ou les statines).

Cas de comptoir :

M. R Alfred, 54 ans, migraineux, hypertendu traité par amlodipine, diabétique traité par metformine se présente avec une ordonnance :

Docteur S
Cardiologue
55 2 ----- -

Le 3 mars 2015

M. R… Alfred

LOGIMAX® 1 cp le matin
Arrêt AMLOR®

Après interrogatoire du patient, le cardiologue à décidé de changer son traitement car sa pression artérielle est plus élevée qu'habituellement. On le questionne sur la survenue de ses crises de migraine traitée par Relpax®. Il nous informe que celles-ci sont plus fréquentes et plus intenses.

Analyse du cas :

Logimax® est utilisé comme antihypertenseur, c'est l'association d'un inhibiteur calcique, la félodipine dosée à 5 mg, et d'un béta-bloquant, le métoprolol dosé à 47,5 mg. Le métoprolol a une AMM dans le traitement de fond de la migraine, mais à une posologie de 100 à 200 mg par jour.

Relpax® est un triptan, indiqué dans le traitement de la crise migraineuse. Il s'agit de l'élétriptan. La posologie est de 20 à 40 mg par prise à renouveler au bout de 2 heures si besoin, la posologie maximale est de 80 mg/jour.

Au vu de ce cas, on conseille à M. R de revoir son médecin traitant afin d'envisager un changement de traitement de crise, car une hypertension non contrôlée associée à un triptan est une association contre-indiquée (Lantéri-Minet, Valade, Géraud *et al*., 2013).

A noter que les béta-bloquants peuvent être utilisés comme traitement de fond de la migraine, le médecin pourra évaluer l'intérêt de prescrire un traitement pouvant soigner les deux pathologies.

5. Le migraineux insuffisant respiratoire

Chez le patient souffrant d'une insuffisance respiratoire, des anomalies métaboliques telles que l'hypoxie et l'hypercapnie surviennent fréquemment. Ces désordres entraînent une augmentation du débit sanguin cérébral à l'origine d'une hypertension intracrânienne. Celle-ci serait responsable de céphalées diffuses souvent matinales, qui sont aggravées par la prise de bronchodilatateurs (traitement utilisé pour traiter l'insuffisance respiratoire) (Chatap, Giraud et Vincent *et al.,* 2004).

Pour ces types de patient, il est utile de les envoyer consulter leur médecin traitant lorsque ces maux se déclenchent (Chatap, Giraud, Vincent *et al.,* 2004).

6. Le migraineux diabétique

L'hypoglycémie fréquente chez le patient diabétique, notamment insulino-dépendant, peut elle aussi être à l'origine d'hypertension intracrânienne et d'œdème responsable de céphalées et donc accentuer les crises de migraine. De même, en cas d'anorexie et lors d'un jeûne prolongé, des céphalées peuvent survenir (Finocchi et Sivori, 2012).

Le pharmacien pourra rappeler au patient diabétique l'importance de ne pas sauter de repas pour éviter les risques de survenue de crise, d'avoir une alimentation équilibrée, d'éviter les aliments en excès.

7. Le migraineux tabagique

La migraine et le tabac sont tous deux des facteurs de risque cardio-vasculaire, l'association des deux augmente donc ce risque et impose une vigilance importante chez le patient migraineux.

De plus, le tabagisme sévère est une contre-indication à certains médicaments utilisés pour le traitement de la migraine. En effet associés, il existe une synergie entre le vasospasme (dû à l'ergotamine) et l'intoxication nicotinique (dû au tabac) pouvant être à l'origine de gangrène (Fukui, Goncalves et Strabelli, 2008).

Le pharmacien aura un rôle d'accompagnement, d'écoute et d'aide au sevrage tabagique.

8. Migraine et contraception

Au niveau vasculaire, la migraine multiplie par 3 le risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes sous contraceptifs oraux. L'IHS (2013) recommande de surveiller l'apparition de facteurs de risque qui, si présents, augmente le risque vasculaire par 4. En cas de migraine avec aura, les oestro-progestatifs sont contre-indiqués, le risque étant multiplié par 6. Ainsi, pour une femme migraineuse, fumeuse et sous contraceptif, son risque est multiplié par 12.

Cas de comptoir :

Une femme âgée de 34 ans, mariée, travaillant, ayant 3 enfants, fumeuse, ne présentant pas de traitements particuliers, vous présente l'ordonnance suivante :

Docteur R Médecine générale 55 2 ----- - Le 5 décembre 2014 Mme T…. Sophie ZOMIG® 2,5 mg : 1 comprimé en cas de crise 1 boîte de 6 LUDEAL® 1 boîte de 3 plaquettes ADVIL® 400 mg

Analyse du cas :

Il s'agit d'un profil type de patient migraineux : dans la tranche d'âge 20-40 ans et de sexe féminin.

Zomig® est un triptan : le zolmitriptan, utilisé dans le traitement de la crise migraineuse. La posologie est d'un comprimé dosé à 2,5 mg/prise pouvant être renouvelée une fois si besoin, en respectant un intervalle de 2 heures minimum entre les prises sans dépasser 10 mg dans la journée.

Ludeal® est un contraceptif oestro-progestatif de 2ème génération associant un œstrogène l'éthynil-estradiol à un progestatif, le levonorgestrel.

Advil® est un AINS, l'ibuprofène, pouvant être prescrit dans le traitement de la crise migraineuse. Sa posologie maximale est de 1200 mg/jour à répartir dans la journée avec un intervalle de 6 heures entre les prises. Ce médicament est à prendre au cours d'un repas en raison des effets indésirables digestifs qu'il peut entrainer.

Ici, nous avons une association triptan-pilule contraceptive oestro-progestative. Or, nous avons vu plus haut que cette association était fortement déconseillée et peut même être l'origine de la crise migraineuse.

De plus, la patiente est fumeuse. Nous pouvons donc insister sur l'importance d'envisager un sevrage tabagique pour limiter le risque d'accident vasculaire (association d'une pilule oestro-progestative, du tabac et de la migraine). Nous conseillons également à notre patiente de revoir son médecin pour évaluer une alternative à cette méthode de contraception : implant,

stérilet ou contraceptif par voie orale avec un progestatif seul (Nappi, Merki-Feld, Terreno *et al.*, 2013).

9. Le migraineux souffrant d'insuffisance hépatique

Traiter un patient migraineux atteint d'une maladie hépatique n'est pas une tâche facile. En effet, de nombreux médicaments sont éliminés par le foie, organe de détoxification. C'est le cas de la grande majorité des traitements antimigraineux, qu'ils soient de fond ou de crise. Le paracétamol, en particulier, est souvent pris en automédication, les AINS ou encore les triptans sont également contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique (Vital-Durand et Le Jeunne, 2014).

Toutefois avec évaluation du bénéfice-risque, les spécialistes jugeront l'intérêt selon l'état de l'insuffisance hépatique de prescrire ou non ces traitements. Le pharmacien aura aussi à interroger le patient sur son état de santé et lui demander s'il connait les médicaments qu'il ne doit pas consommer en raison de sa maladie hépatique.

Cas de comptoir :

Mme A se présente à l'officine pour sa fille migraineuse qui se plaint de maux de tête. Après interrogatoire, une hépatite fulminante vient d'être diagnostiquée à cette jeune femme âgée de 21 ans. Sa mère nous demande conseil pour soulager la douleur de sa fille.

Analyse du cas :

L'hépatite fulminante est une affection grave du foie caractérisée par la destruction des cellules hépatiques. Le foie ne peut alors plus assurer ses fonctions de synthèse et de détoxification.

De ce fait, le conseil est délicat chez cette patiente. En effet, le paracétamol habituellement utilisé en première intention est contre-indiqué chez cette patiente atteinte d'une hépatite tout comme les AINS. Dans ce cas présent, les alternatives thérapeutiques tels que l'homéopathie, la phytothérapie ou l'aromathérapie peuvent lui être proposées.

Mme A refuse car sa fille a déjà essayé et ces alternatives ne l'ont pas soulagée. On lui conseille d'autres solutions : la cryothérapie (pain de glace, bandeau glacé), le massage des tempes ou du front, ou encore un macaron au menthol à appliquer au niveau des tempes ou du front.

Nous lui recommandons fortement une consultation auprès de son médecin qui jugera le traitement à instaurer selon son état. Le médecin saura lui aussi le limiter, car la plupart des traitements antimigraineux sont contre-indiqués chez les insuffisants hépatiques (tramadol, triptans, dérivés de l'ergot de seigle, valproate de sodium...).

Pendant la discussion, on apprend que la jeune femme se soignait par du paracétamol avant son diagnostic d'hépatite. On peut se demander si l'origine de la cause n'est pas médicamenteuse, le paracétamol étant la première cause d'insuffisance hépatique aiguë. Le

virus de l'hépatite A et B peuvent également être à l'origine ainsi que le virus de l'herpès, la varicelle-zona ou encore le cytomégalovirus.

CONCLUSION

La migraine est une pathologie qui touche une bonne partie de la population (environ 10 millions de français), d'autant plus qu'elle reste sous-diagnostiquée.

De nombreuses questions persistent sur le mécanisme qui entre en jeu dans la physiopathologie la qualifiant ainsi de maladie compliquée malgré les nets progrès qui ont été faits.

Aujourd'hui, aucun traitement ne peut guérir la maladie, mais les nouvelles perspectives thérapeutiques avec notamment l'arrivée des gépans laissent un espoir à tous les patients migraineux. Une autre classe est aussi en développement à savoir les ditans (agonistes sérotoninergiques), dérivés des triptans (Ducros, 2013). La génétique pourrait également ouvrir une porte vers de nouveaux traitements de fond. En tant que pharmacien d'officine, notre rôle est d'être présent au côté du patient, afin de lui donner tous conseils concernant la maladie migraineuse, son traitement et les règles d'hygiène de vie pour assurer au malade une qualité de vie la plus optimale que possible. Nous serons également là pour orienter le patient vers une consultation médicale lorsque nous le jugerons nécessaire notamment pour les patients abusant de médicaments, ceux non encore diagnostiqués, ou ceux dont le traitement ne suffit pas ou plus.

Par l'exemple des cas cliniques présentés ici, notre rôle, en tant que pharmacien, est primordial dans la délivrance de médicaments. Nous apporterons d'avantage d'importance notamment chez les personnes plus sensibles, à savoir les personnes âgées, les personnes polymédicamentées, les enfants ou encore les femmes enceintes et nous donnerons les conseils destinés à chaque cas particulier, sans négliger pour autant les patients souffrant uniquement de migraine

Les méthodes non médicamenteuses sont nombreuses et peuvent être une bonne alternative dans certaines situations notamment chez les enfants, les personnes âgées et polymédicamentées. En effet, ce sont des méthodes douces, bien souvent sans effets secondaires et sans contre-indications. Elles sont par ailleurs pour la plupart adaptables chez l'enfant. Elles ne sont donc pas à négliger même si certaines n'ont pas montré d'efficacité certaine.

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.

BIBLIOGRAPHIE

ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques, tomes 1 et 2. [En ligne]. Disponible sur http://www.has-sante.fr. (Page consultée le 17/12/2013).

BARONE-KANAGAS I. Migraine de l'adulte : physiopathologie, clinique, diagnostic et traitement. Forum Med Suisse, 2006, 6, pp. 668-673.

BOUHASSIRA D., CALVINO B. Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie. Arnette. Paris, 2009, 384p.

CHATAP G,. GIRAUD K., VINCENT J-P. Céphalées du sujet âgé. La Presse Médicale, 2004, Tome 33, pp 808-818

D'ANDREA G., D'ARRIGO A., DALLE CARBONARE M., LEON A. Pathogenesis of migraine : role of neuromodulators. Headache, 2012, 52, pp. 1155-1163.

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. Douleur et analgésie, 2011, 24, pp. 214-221.

DESSENNE M. La prise en charge de la maladie migraineuse à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie. Lille : Université de Lille 2, 2011, 97p.

DE VER DYE T., FRIEDMAN D. Migraine and the environment. Headache, 2009, 49, pp. 941-952.

DUCROS A. Physiopathologie et approche génétique de la migraine. CNS Drugs, 2005, 20, pp. 1-11.

DUCROS A. Migraine, 2013, disponible sur http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologiepsychiatrie/dossiers-d-information/migraine. (Page consultée le 8/07/2015).

ECOFFEY C., ANNEQUIN D. La douleur chez l'enfant. 2ème Edition. Lavoisier. Paris, 2011, pp. 101-105.

EDVINSSON L. CGRP blockers in migraine therapy : where do they act ? Br. J. Clin. Pharmacol., 2008, 155, pp. 967-969.

EDVINSSON L., EFTEKHARI S. Possible sites of action of the new calcitonin gene-related peptide receptor antagonists. Ther. Adv. Neurol. Disord., 2010, 6, pp. 369-378.

EDVINSSON L., KURIS A., LINK A.-S. Treatment of migraine attacks based on the interaction with the trigemino-cerebrovascular system. J Headache Pain, 2008, 9, pp. 5-12.

EDVINSSON L., VILLALON C.-M., MAASSEN VANDENBRINK A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. Pharmacology & therapeutics, 2012, 136, pp. 319-333.

FINOCCHI C., SIVORI G. Food as trigger and aggravating factor in migraine. Neurol Sci, 2012, 33, pp. 77-80.

FUKUI P., GONCALVES T., STRABELLI C., LUCCHINO N.-M., MATOS F.-C., SANTOS J.-P, ZUKERMAN E., ZUKERMAN-GUENDLER V., MERCANTE J.-P., MASRUHA M.-R., VIEIRA D.-S., PERES M.-F. Triggers factors in migraine patients. Arq neuropsiquiatr, 2008, 66, pp. 494-499.

GALLOIS P., VALLEE J-P., LENOC Y. Migraines de l'adulte : reconnaître, traiter, accompagner. Médecine, 2007, 3, pp. 364-368.

GERAUD G. Les migraines : tempêtes sous un crâne. Recherche et santé, 2004, 99, pp. 8-19.

GERAUD G. Physiopathologie de la migraine. Douleur et analgésie, 2010, 23, pp. 126-132.

HEYWOOD J., PRENTICE D. Migraine and hypertension. Is there a relationship ? Aust Fam Physician, 2001, 30, pp. 461-465.

HUMPHREY P.-P. The discovery of a new drug class for the acute treatment of migraine. Headache, 2007, 47 (Suppl 1), pp. 10-19.

HUMPHREY P.-P. The discovery and development of the triptans, a major therapeutic breakthrough. Headache, 2008, 48, pp. 685-687.

IHS (Headache Classification Committee of the International Headache Society). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 2013, 33, pp. 629-808.

LANTERI-MINET M. Qualité de vie et impact de la migraine. John Libbey Eurotext. Paris, 2007, 96p.

LANTERI-MINET M., VALADE D., GERAUD G., LUCAS C., DONNET A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. Revue neurologique, 2013, 169, pp. 14-29.

LANTERI-MINET M., VALADE D., GERAUD G., CHAUTARD M.-H., LUCAS C. Migraine and probable migraine – results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. Cephalalgia, 2005, 25, pp.1146-1158.

MOLLAOGLU M. Triggers factors in migraine patients. J Health Psychol, 2013, 18, pp. 984-994.

NAPPI R.-E., MERKI-FELD G.-S., TERRENO E., PELLEGRINELLI A., VIANA M. Hormonal contraception in women with migraine : is progestogen-only contraception a better choice ? Headache, 2013, 14 , 66 p.

NOGARET A.-S. La phytothérapie : se soigner par les plantes. Eyrolles, Paris, 2011, 192 p.

OLLAT H. Physiopathologie de la migraine. Neuropsychiatrie : Tendances et débats, 2004, pp. 31-39.

PONSOT G. Neurologie pédiatrique. 3ème Edition. Lavoisier. Paris, 2010, pp. 382-389.

RADAT F., LANTERI-MINET M. Evaluation de la migraine. Rev. Prat., 2008, 58, pp. 616-624.

SANCHEZ DEL RIO M. SPIERINGS E. Migraine : a neuroinflammatory disease ? Springer. Boston, 2002, 169 p.

SAYOUS D.-J. Le grand livre de l'homéopathie. Eyrolles. Paris, 2012, 413 p.

SFEMC (Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées). Migraines et Céphalées - Maux de tête [En ligne], disponible sur http://sfemc.fr/maux-de-tete.html (Page consultée le 21/03/2015).

SRMCF (Société de Recherche sur les Migraines et les Céphalées). Actualités des données mondiales sur les migraines et céphalées [En ligne], disponible sur srmcf.com (Page consultée le 10/08/2015).

SMILEY T.. Le rôle du pharmacien dans l'identification et le traitement de la migraine. Centre de formation continue sur l'observance thérapeutique [En ligne]. In : Canada. Site disponible sur : https://www.tevacanada.com/Accueil/Ressources/Pharmaciens/Formation-continue/Compliance-Centre-d-archives/La-migraine---decembre-2005.aspx (Page consultée le 19/01/2015).

STOVNER L.-J, ANDREE C. Prevalence of headache in Europe : a review for the Eurolight project. J Headache Pain, 2010, pp.289-299.

VARKEY E., CIDER A., CARLSSON J., LINDE M. Exercise as migraine prophylaxis : A randomized study using relaxation and topiramate as controls. Cephalalgia, 2011, 31, pp.1428-1438.

VITAL DURAND D., LE JEUNNE C. Dorosz, 34ème édition. Maloine, Paris, 2014, 1984 p.

WANG S.-J., CHEN P.-K., FUH J.-L. Comorbidities of migraine. Frontiers in neurology, 2010, 1, 16p.

YOUNG A. Quelle est la relation entre l'hypertension, la céphalée et la migraine ? Hypertension, 2006, 87, pp. 1-8.

N° d'identification :

TITRE

La migraine, conseils adaptés à l'officine en fonction des différentes situations des patients

Thèse soutenue le 18 décembre 2015

Par Marie-Sophie KIMENAU

RESUME :

La migraine est une maladie difficile à diagnostiquer touchant environ dix millions de personnes en France.

Sa physiopathologie est compliquée, mais grâce aux recherches sur les mécanismes entrant en jeu, de nouveaux traitements font l'espoir des patients migraineux.

Son traitement repose sur le soulagement des crises par des traitements spécifiques. Des traitements de fond sont parfois mis en place pour éviter leur survenue.

A coté de tous les traitements médicamenteux, de nombreux conseils ou méthodes peuvent être proposés au patient afin de lui apporter une meilleure qualité de vie.

Le pharmacien a un rôle clé dans la maladie migraineuse, il est souvent en présence de patients migraineux. Il lui est primordial de connaître les traitements médicamenteux et d'adresser les conseils pharmacologiques adaptés à toutes les situations. Le pharmacien aura un rôle aussi essentiel en détectant les abus médicamenteux, les surdosages et en dirigeant le patient vers un médecin quand il le jugera nécessaire.

MOTS CLES : Migraine, pharmacologie de la migraine, traitement de crise, traitement de fond, triptans, gépans, conseils à l'officine

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Christine Capdeville-Atkinson	Pharmacologie	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ■ **Thème** ☐

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 18 décembre 2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Marie-Sophie KIMENAU

Sujet :

La migraine, conseils adaptés à l'officine en fonction des différentes situations des patients

Jury :

Président : Mme Christine CAPDEVILLE-ATKINSON, Professeur
Directeur : Mme Christine CAPDEVILLE-ATKINSON, Professeur
Juges : Mme Anne MAHEUT-BOSSER, Médecin psychiatre
Mme Maryvonne MATROT-BIGEARD, Pharmacien officinal
Mme Emilie VELOT, Maître de Conférences

Vu,

Nancy, le 24 novembre 2015

Le Président du Jury Directeur de Thèse

Mme Christine Capdeville-Atkinson

Vu et approuvé,

Nancy, le 24.11.2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 14.12.2015

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9023