



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale  
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1**  
**INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE LYON**  
8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

**Thèse n°36**

**THESE**

pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 9 avril 2024

par

**Laura OLLIVIER**  
née le 23 juillet 1996 à Lyon 2

\*\*\*\*\*

**RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES  
PATIENTS MIGRAINEUX TRAITÉS PAR NOUVELLES THERAPIES  
DISPONIBLES DANS CETTE INDICATION**

\*\*\*\*\*

**JURY**

Président du jury : Monsieur **ETTOUATI Laurent**, Maître de Conférences des Universités

Directeur de thèse et tuteur pédagogique : Monsieur **KIRILOV Plamen**, Maître de  
Conférences des Universités

Autre membre du jury : Dr **AYME Alexandra**, Pharmacien titulaire

Autre membre du jury : Dr **PAUL-DAUPHIN Elodie**, Pharmacien

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

|   |                      |
|---|----------------------|
| Président de l'Université                                     | Frédéric FLEURY      |
| Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche | Hamda BEN HADID      |
| Vice-Président du Conseil d'Administration                    | Didier REVEL         |
| Vice-Présidente de la Commission Formation                    | Christophe VITON     |
| Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires             | Jean François MORNEX |
| Directeur général des services                                | Pierre ROLLAND       |

## SECTEUR SANTE

|  |                        |
|--|------------------------|
| Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est                                      | Gilles RODE            |
| Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux   | Philippe PAPAREL       |
| Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)   | Claude DUSSART         |
| Doyen de l'UFR d'Odontologie   | Jean-Christophe MAURIN |
| Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR) | Jacques LUAUTÉ         |
| Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales                | Carole BURILLON        |

## SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

|   |                       |
|---|-----------------------|
| Directrice de l'UFR Biosciences   | Kathrin GIESELER      |
| Directeur de l'UFR Faculté des Sciences   | Bruno ANDRIOLETTI     |
| Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Guillaume BODET       |
| Directeur de Polytech Lyon  | Emmanuel PERRIN       |
| Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)                     | Michel MASSENZIO      |
| Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)                    | Nicolas LEBOISNE      |
| Directeur de l'Observatoire de Lyon   | Bruno GUIDERDONI      |
| Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)    | Pierre CHAREYRON      |
| Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)            | Rosaria FERRIGNO      |
| Directrice du Département-composante Informatique                                     | Saida BOUAZAK BRONDEL |
| Directeur du Département-composante Mécanique   | Marc BUFFAT           |

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
  
- **CHIMIE ANALYTIQUE**  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)
  
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)  
Guillaume PLET (ATER)
  
- **BIOPHYSIQUE**  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**  
Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)
  
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
  
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Madame Maryem RHANOUI (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (PU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**  
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Amanda GARRIDO (MCU)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)  
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Madame Francesca ANGILERI (MCU)  
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)
- **PHYSIOLOGIE**  
Madame Elise BELAIDI (PU)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Monsieur Romain GARREAU (AHU)
- **COMMUNICATION**  
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**  
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Agnès DUBOIS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)  
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)  
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)  
Madame Sarah HUET (MCU-PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
Madame Florence MORFIN (PU-PH)  
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)  
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)  
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)  
Madame Floriane LAUMAY (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)  
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR :** Professeur des Universités  
**PU-PH :** Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
**PHU :** Praticien hospitalo-universitaire  
**MCU :** Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH :** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
**HDR :** Habilitation à Diriger des Recherches  
**AHU :** Assistant Hospitalier Universitaire  
**ATER :** Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

## Remerciements

**Monsieur Ettouati**, merci d'avoir accepté de présider ma thèse, j'espère que celle-ci vous plaira.

**Monsieur Kirilov**, je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et d'avoir supervisé mes travaux. Merci pour votre enseignement qui m'a été précieux tout au long de mon cursus universitaire ainsi que pour votre bonne humeur qui a toujours fait de vous un enseignement pour lequel j'ai eu plaisir à étudier la matière.

**Madame Ayme**, merci sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci d'avoir été la première à me faire confiance dans mon parcours officinal en m'engageant en tant qu'étudiante et de m'avoir montré que la voie officinale était remplie de challenge et d'opportunité.

**Mademoiselle Paul-Dauphin**, ma Elo, mon binôme, merci mille fois d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Tu es une personne que j'admire énormément. Merci pour ces années de pharmacies à tes côtés. Ta présence aujourd'hui signifie plus que je ne peux l'exprimer.

À l'ensemble de la **pharmacie Jean-Moulin**, et plus particulièrement à **Johanna**, merci de m'avoir accompagné et soutenu dans les premières étapes de ma carrière. Tu es devenue amie pour la vie.

À ma **Maman**, merci d'être la personne que tu es, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours soutenue quoi qu'il arrive. Ta force de caractère m'a toujours impressionné, tu es un exemple pour tous les gens qui te connaissent et moi la première. J'espère que cette thèse sera à la hauteur de l'amour que tu me portes. Je t'aime.

À mes petites sœurs, **Léa et Mahé**, je ne vous remercierai jamais assez de l'amour que vous me portez au quotidien, qui me donne la motivation dans tous les projets que j'entreprends. Vous êtes ma lumière dans l'obscurité. Je vous aime infiniment.

À mes amies **Sarah et Jeanne**, merci de croire en moi depuis le début. Vous avez fait ce que je suis aujourd'hui et faites partie de mon identité pour toujours. Mes sœurs d'une autre mère.

À **Ivana**, les mots ne suffisent pas à décrire l'amitié qui nous lie. Tu sais déjà tout. Merci d'être toi.

À ma Doctoresse favorite, **Laurène**, tu es un exemple de dévouement. Ta force de caractère et ta sensibilité font de toi une personne extraordinaire et une amie en or. Après tout ce qu'on a vécu, je sais qu'il n'y a que le meilleur qui nous attend. Sempre nella stessa direzione.

À **Andréa**, ma pharmacienne d'amour, merci les études supérieures de t'avoir mis sur mon chemin. Tu as toujours été un repère pour moi tout au long de mon parcours universitaire, pas toujours facile, tu le sais mieux que personne. Merci d'avoir fait en sorte que je ne me sente jamais seule et d'avoir cru en moi lorsque je n'y croyais pas moi-même.

À **Ambre, Claire, Charlotte, Marion, Hélène, Valentine, Meng et Romane**, chacune de vous m'a permis d'en arriver là, je vous remercie de tout mon cœur.



## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Liste des abréviations</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>Liste des figures</b> .....   | <b>11</b> |
| <b>Liste des tableaux</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>Tables des annexes</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>Introduction</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>PARTIE 1 : Présentation générale de la migraine</b> .....                                   | <b>13</b> |
| <b>1. Généralités</b> .....  | <b>13</b> |
| 1.1. Définitions .....   | 13        |
| a. Les céphalées.....  | 13        |
| b. La migraine.....  | 13        |
| 1.2. Épidémiologie.....  | 14        |
| 1.3. Impact de la migraine .....   | 16        |
| a. Échelles d'évaluation de l'impact de la migraine.....                                       | 16        |
| b. Impact individuel.....  | 17        |
| c. Impact sociétal et économique.....  | 18        |
| <b>2. La physiopathologie</b> .....  | <b>18</b> |
| 2.1. La migraine : une maladie à cause multiples.....  | 18        |
| a. Un terrain migraineux initial .....   | 19        |
| b. Les différents facteurs déclenchants.....   | 19        |
| 2.2. Les différentes théories.....   | 20        |
| a. La théorie vasculaire.....  | 20        |
| b. La théorie neurogène .....  | 21        |
| c. Théorie actuelle neurovasculaire .....  | 21        |
| <b>3. Les traitements historiques</b> .....  | <b>25</b> |
| 3.1. Les traitements de crise .....  | 25        |
| a. Les traitements non spécifiques.....  | 26        |
| b. Les traitements spécifiques.....  | 30        |
| 3.2. Les traitements de fond.....  | 35        |
| a. Les bêtabloquants .....   | 36        |
| b. Les antidépresseurs.....  | 36        |
| c. Les antiépileptiques .....  | 37        |
| d. Les antimigraineux : anti-sérotoninergiques .....   | 38        |
| <b>4. Classification et diagnostic</b> .....   | <b>40</b> |
| 4.1. Classification .....  | 40        |
| a. Migraine sans aura.....   | 40        |
| b. Migraine avec aura .....  | 41        |
| c. Migraine hémiplégique.....  | 43        |
| d. Migraine rétinienne.....  | 43        |
| e. Migraine chronique.....   | 44        |
| 4.2. Diagnostic.....   | 44        |
| a. Diagnostic positif.....   | 44        |
| b. Diagnostic différentiel .....   | 47        |
| <b>PARTIE 2 : LES TRAITEMENTS INNOVANTS, STRATEGIE DU TRAITEMENT DE CRISE ET DE FOND</b> ..... | <b>48</b> |
| <b>1. Les nouvelles thérapies</b> .....  | <b>48</b> |
| 1.1. Les anticorps anti-CGRP .....   | 49        |

|  |   |           |
|--|---|-----------|
| 1.2.   | Les anticorps antirécepteurs du CGRP .....  | 50        |
| 1.3.   | Les antagonistes des récepteurs au CGRP .....   | 53        |
| <b>2.</b>  | <b>Stratégie thérapeutique de la crise migraineuse.....</b>                                       | <b>56</b> |
| 2.1.   | Stratégie « pas à pas ».....  | 56        |
| a.   | Au sein de la même crise .....  | 56        |
| b.   | De crises en crise .....  | 56        |
| 2.2.   | Stratégie stratifiée .....  | 56        |
| 2.3.   | Stratégie combinée .....  | 56        |
| <b>3.</b>  | <b>Stratégie de mise en place du traitement de fond.....</b>                                      | <b>57</b> |
| <b>PARTIE 3 : Le pharmacien d’officine, parcours de soin des patients migraineux et nouvelles thérapies médicamenteuses.....</b> |   | <b>59</b> |
| <b>1.</b>  | <b>Le rôle du pharmacien d’officine.....</b>  | <b>59</b> |
| <b>2.</b>  | <b>Questionnaire « patient migraineux à l’officine » .....</b>                                    | <b>60</b> |
| 2.1.   | Objectif .....  | 60        |
| 2.2.   | Matériels et méthodes .....   | 60        |
| 2.3.   | Recrutement et diffusion .....  | 60        |
| 2.4.   | Résultats .....   | 60        |
| 2.5.   | Discussion.....   | 62        |
| 2.6.   | Conclusion et limites sur le questionnaire .....  | 64        |
| 2.7.   | Ouverture .....   | 64        |
| <b>3.</b>  | <b>L’ETP à l’officine et migraine.....</b>  | <b>65</b> |
| 3.1.   | L’Éducation Thérapeutique du Patient ou ETP .....   | 65        |
| 3.2.   | Financement de l’ETP .....  | 67        |
| 3.3.   | Avantages et inconvénients pour le pharmacien officinal .....                                     | 67        |
| 3.4.   | Proposition d’un programme d’ETP à l’officine dans la prise en charge du patient migraineux ..... | 68        |
| <b>Conclusion.....</b>   |   | <b>71</b> |
| <b>Bibliographie.....</b>  |   | <b>72</b> |
| <b>Annexes .....</b>   |   | <b>80</b> |

## Liste des abréviations

|          |  |
|----------|--|
| AINS :   | Anti-inflammatoire Non Stéroïdiens                             |
| ALAT :   | Alanine Aminotransférases                                      |
| AMM :    | Autorisation de Mise sur le Marché                             |
| ANSM :   | Agence Nationale de Sécurité du Médicament                     |
| AIT :    | Accidents Ischémiques Transitoires                             |
| ASAT :   | Aspartate Aminotransférases                                    |
| ASMR :   | Amélioration du Service Médical Rendu                          |
| AVC :    | Accident Vasculaire Cérébral                                   |
| BHE :    | Barrière Hématoencéphalique                                    |
| CEPS :   | Comité Economique des Produits de Santé                        |
| CGRP :   | Calcitonin Gene-Related Peptide                                |
| CSP :    | Code de la Santé Publique                                      |
| DCE :    | Dépression Corticale Envahissante                              |
| DIM :    | Département d'Information Médicale                             |
| EEG :    | Electroencéphalogramme   |
| EGB :    | Echantillon Généraliste des Bénéficiaires                      |
| EMA :    | European Medicines Agency ou Agence européenne des médicaments |
| EI :     | Effets Indésirables  |
| ETP :    | Education Thérapeutique du Patient                             |
| FDA :    | Food and Drug Administration                                   |
| HIT-6 :  | Headache impact test   |
| HAS :    | Haute Autorité de Santé  |
| HT :     | Hors-Taxes   |
| HTA :    | Hypertension Artérielle  |
| ICHD-3 : | International Classification of Headache Disorder              |
| IGN :    | Index Global de qualité de vie                                 |
| ISRS :   | Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine            |
| MIDAS :  | Migraine Disability Assessment                                 |
| MHF :    | Migraine Hémiplégique Familiale                                |
| NMDA :   | N-Méthyl-D-Aspartate   |
| OMS :    | Organisation Mondiale de la Santé                              |
| QVM :    | Qualité de Vie Mesurée   |
| SDC :    | Services de Gestion de la douleur Chronique                    |
| SMR :    | Service Médical Rendu  |
| SMT :    | Stimulation magnétique transcrânienne                          |
| STV :    | Système Trigémino-Vasculaire                                   |
| UE :     | Union Européenne   |
| VIP :    | Peptide Vasoactif Intestinal                                   |

## Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : Propagation de la DCE au niveau du cortex cérébral .....  | 23 |
| Figure 2 : Schématisation du système trigémino-vasculaire .....  | 24 |
| Figure 3 et 4 : Graphiques présentant la place des triptans dans le traitement de crise de la migraine.....                        | 61 |
| Figure 5 : Graphique présentant la répartition des classes médicamenteuses utilisées dans l'échantillon sous traitement fond ..... | 61 |
| Figure 6 : Graphique présentant la répartition des individus soulagés ou non par un des traitements de fond de la migraine .....   | 62 |
| Figure 7 : Étapes d'un programme d'ETP .....   | 66 |

## Liste des tableaux

|  |    |
|--|----|
| Tableau 1 : Facteurs déclenchants d'une crise migraineuse .....  | 20 |
| Tableau 2 : Triptans disposant d'une AMM dans le traitement de la céphalée migraineuse en France ..... | 34 |
| Tableau 3 : Critères diagnostiques de la migraine sans aura selon l'ICHD-3.....                        | 46 |
| Tableau 4 : Critères diagnostiques de la migraine avec aura selon l'ICHD-3 .....                       | 46 |
| Tableau 5 : Diagnostic différentiel des céphalées primaires évoluant sous forme de crise .....         | 47 |

## Tables des annexes

|   |    |
|---|----|
| Annexe 1 : Échelles génériques et spécifiques utilisées dans la migraine .....                  | 80 |
| Annexe 2 : Échelle HIT-6 .....  | 81 |
| Annexe 3 : Échelle MIDAS .....  | 82 |
| Annexe 4 : Questionnaire QVM.....   | 83 |
| Annexe 5 : Auto-questionnaire : comment caractériser votre céphalée ? .....                     | 84 |
| Annexe 6 : Auto-questionnaire : quels sont les signes d'accompagnement de votre douleur ? ..... | 85 |
| Annexe 7 : Questionnaire M-TOQ.....   | 86 |
| Annexe 8 : Questionnaire-comptoir .....   | 87 |

## Introduction

« J'ai mal au crâne » cette phrase, fréquemment entendue par les professionnels de santé, se révèle être souvent bien plus complexe qu'il n'y paraît. Que la céphalée soit rare et isolée ou bien continue et répétée, le patient est en attente d'une prise en charge médicale et surtout d'un soulagement rapide, efficace et durable. Quand on sait que 13 millions de Français rentrent dans le spectre migraineux, migraine stricte et probable, il est important de prendre au sérieux le caractère invalidant, bien que souvent invisible, de cette maladie à tort jugée comme bénigne.

Après la révolution « triptans », datant d'une trentaine d'années, les investigations concernant de nouveaux traitements de la migraine ont été négligées par la communauté scientifique. Mais ces cinq dernières années ont été marquées par la mise en lumière de nouveaux mécanismes physiopathologiques, le développement et la mise sur le marché de molécules thérapeutiques innovantes, qui vont sans doute permettre d'améliorer de manière significative la qualité de vie des patients migraineux.

Bien que la recherche médicale dans ce domaine progresse, la gestion et le suivi des patients migraineux demeurent un enjeu majeur de la prise en charge actuelle. Une proportion importante de patients migraineux ne reçoit pas de diagnostic formel ou ne perçoit pas la nécessité d'un suivi médical après avoir été diagnostiqués, ce qui contribue en partie à l'usage fréquent de l'automédication. Ce sont ces mêmes patients que l'on trouve en pharmacie de ville, à qui le pharmacien délivre leur traitement prescrit ou vend une boîte d'antalgique. Face à cette réalité, il semble que le pharmacien d'officine puisse occuper une place stratégique, dans le parcours de soin des patients migraineux.

Dans cette thèse, nous chercherons à comprendre le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients face aux nouvelles thérapies disponibles. Pour ce faire, nous nous intéresserons dans une première partie, à la pathologie migraineuse, son épidémiologie, sa physiopathologie et ses traitements historiques. Puis une deuxième partie sera consacrée aux traitements innovants et à leurs places dans la stratégie thérapeutique. Enfin, pour mettre en lumière la place du pharmacien d'officine dans la migraine, un questionnaire-comptoir a été réalisé afin de déterminer le rôle que celui-ci a à jouer.

# **PARTIE 1 : Présentation générale de la migraine**

## **1. Généralités**

### 1.1. Définitions

#### a. Les céphalées

La céphalée est le terme médical générique utilisé pour désigner un mal de tête. C'est une sensation d'inconfort ou de douleur ressentie au niveau de la tête et/ou du cou. Selon l'*International Classification of Headache Disorder (ICHD-3)*, il existe trois grandes familles de céphalées différentes classées elles-mêmes en sous famille.

En premier lieu, il y a les céphalées dites primaires, dont la migraine fait partie. Puis, il y a les céphalées dites secondaires et enfin, les neuropathies crâniennes douloureuses, les autres douleurs faciales et les autres céphalées.

Les céphalées peuvent avoir des causes variées, allant des tensions musculaires à des troubles vasculaires, des inflammations, des infections, des lésions cérébrales, des troubles neurologiques, à des facteurs environnementaux tels que le stress, la fatigue, les changements hormonaux ou la consommation de certains aliments ou de substances.

La classification des céphalées est complexe et comprend différents types (1). Chaque type présente des caractéristiques spécifiques et peut nécessiter des approches de traitement différentes.

La céphalée, la migraine et le mal de tête sont des termes employés de manière courante et parfois dans un mauvais sens. Il s'agit ici de bien faire la distinction entre ces différents termes afin de guider le patient vers une prise en charge en adéquation avec la clinique et la symptomatologie.

#### b. La migraine

La migraine est une céphalée primaire, elle peut se définir comme une maladie neurologique qui résulte d'une excitabilité neuronale anormale dans le cerveau. Cette condition est influencée par une prédisposition génétique complexe et est également modulée par divers facteurs environnementaux, tels que les hormones, le stress et les aliments. C'est une pathologie dite bénigne car elle ne provoque pas de déficits neurologiques permanents tels que des lésions

cérébrales ou une perte de fonctionnement. Cependant, il convient de souligner que la migraine engendre un handicap considérable souvent invisible (2) (3).

Elle se caractérise par des épisodes récurrents de maux de tête sévères, souvent accompagnés de symptômes sensoriels tels que des nausées, une sensibilité accrue à la lumière et au bruit. La symptomatologie classique comporte des crises de migraine durant de 4 à 72 heures avec une douleur à la tête de type pulsatile souvent unilatérale, caractérisée d'intense à modérée, et qui peut être aggravée par une activité physique routinière. En dehors des périodes de crises les patients n'ont aucun symptôme (2).

Les mécanismes précis sous-jacents à la survenue d'une crise migraineuse sont encore en cours d'étude. Néanmoins les chercheurs ont identifié plusieurs facteurs impliqués dans la genèse de la migraine, notamment la génétique, les déséquilibres chimiques dans le cerveau, les variations hormonales, les facteurs environnementaux et les déclencheurs spécifiques tels que le stress, certains aliments ou les changements climatiques (3)(4).

La migraine peut être classée en plusieurs sous-types, tels que la migraine avec aura (1/3 des patients migraineux), caractérisée par des symptômes visuels ou sensoriels précédant le mal de tête, et la migraine sans aura, qui représente la majorité des cas. Elle peut varier en termes de fréquence, de durée et d'intensité des crises, allant d'épisodes sporadiques à des migraines chroniques (4).

## 1.2. Épidémiologie

La migraine est un problème de santé mondial qui touche un pourcentage significatif de la population mondiale. Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 14,7% de la population mondiale souffre de migraine. Cela représente environ 1 milliard de personnes.

En France, l'étude FRAMIG 3 datant de 2004 (5)(6), a permis d'estimer la population migraineuse répondant à tous les critères diagnostiques de la classification des céphalées à 12% et à 10% la population répondant à tous les critères sauf un. En prenant en compte la migraine stricte et la migraine probable la prévalence peut donc monter jusqu'à 20%, soit 13 millions d'individus français.

En Europe, la migraine est également répandue. Selon les études épidémiologiques, la prévalence de la migraine varie d'un pays à l'autre, mais en moyenne, 10 à 12% de la population européenne est touchée (7). Il existe aussi un gradient de prévalence en fonction de l'origine géographique. La population caucasienne est la plus migraineuse, suivi de la population africaine. Les sujets asiatiques sont les moins migraineux (6)(7).

Il existe aussi un gradient en fonction du sexe et de l'âge. En effet, le ratio homme-femme pour la migraine est de 1-3, c'est-à-dire 3 femmes pour 1 homme migraineux (8). L'influence des hormones féminines serait la cause de cette prédominance chez les femmes. En ce qui concerne l'âge, ce sont chez les sujets âgés de 30 à 50 ans qu'on retrouve une prévalence plus importante. Cela révèle le retentissement et l'impact sociétal de cette affection dans cette population dite active.

Enfin il est important de souligner que la migraine est une pathologie sous diagnostiquée. Pour preuve l'enquête FRAMIG 3 réalisée en France en 2004 a montré que dans la population migraineuse, 20% seulement consultait de manière spécifique pour leur pathologie. Quant au 80% restants, la première moitié d'entre eux n'avait jamais eu de consultation pour leurs crises de migraine et la seconde moitié avait cessé de le faire.

Plusieurs raisons ont été formulées afin d'expliquer ce sous recours au corps médical :

- Une méconnaissance de la maladie. En effet dans la population de l'étude FRAMIG 3, seulement 40% de la population se savaient atteint de migraine, 40% ne savaient pas qu'ils l'étaient et 20% pensaient ne pas en être atteint.
- Un découragement. Certains individus ressentaient un sentiment de découragement en raison de tentatives infructueuses pour trouver un soulagement efficace. Ils avaient le sentiment d'avoir déjà tout essayé sans amélioration, ni changement.
- Un sentiment de fatalisme. Certains migraineux croyaient que la migraine ne pouvait pas être traitée efficacement et se résignaient à vivre avec cette condition sans chercher de solutions.
- Un sentiment d'incompréhension. Certains rapportaient que leur médecin ne prenait pas leurs migraines au sérieux, ce qui les amenait à ne plus consulter.

Il convient de souligner que ces données sont issues de recherches datant de moins de 30 ans et que la migraine reste une pathologie sous diagnostiquée du fait de la méconnaissance de la maladie, de sa complexité et de sa symptomatologie variable.



### 1.3. Impact de la migraine

#### a. Échelles d'évaluation de l'impact de la migraine

Nous nous intéressons ici aux échelles spécifiques de la migraine et non pas aux échelles génériques de qualité de vie (type SF-36 ou sa version raccourcie SF-12). Dans la migraine, il existe 11 échelles dites génériques et 9 spécifiques (*pour le détail, se référer à l'annexe 1*).

Nous en détaillerons ici trois (spécifiques). En effet, sur les 20, seulement 4 d'entre elles sont en français ou validées en français.

#### ▪ **Échelle de mesure l'impact global : HIT-6**

L'échelle *Headache Impact Test* ou HIT-6 validée en langue française est un outil permettant de mesurer l'impact de la migraine de manière globale (*annexe 2*).

L'HIT-6 comporte seulement 6 questions évaluant à la fois la qualité de vie, l'incapacité engendrée par la migraine mais aussi l'impact ponctuel et répété des crises migraineuses (9). Le score varie de 36 (impact nul) à 78 (impact maximal) et s'obtient en additionnant les scores de chaque question. En fonction du score un gradient d'impact est établi :

- Score  $\geq 60$  : l'impact de la migraine est majeur ;
- Score entre 56 et 59 : l'impact est important ;
- Score entre 50 et 55 : l'impact est modéré ;
- Score  $\leq 49$  : l'impact est faible.

Le résultat du score permet d'évaluer si la prise en charge patient est adéquate le cas contraire une modification ce celle-ci sera mise en place.

#### ▪ **Échelle de mesure l'incapacité : MIDAS**

L'échelle *Migraine Disability Assessment Questionnaire* ou MIDAS, conçue aux États-Unis, a été traduite et validée en France (*annexe 3*). Cette échelle permet d'évaluer le caractère invalidant des crises migraineuses sur une période de 3 mois (10)(11).

Les différentes questions permettent de déterminer le nombre de jours d'activités scolaires ou professionnelles, d'activités domestiques ou de loisirs perdus à cause des céphalées.

Il se compose de 5 questions et le score obtenu permet de déterminer 4 grades d'incapacité, du moins sévère au plus sévère :

- Grade 1 : moins de 6 jours de perte de productivité par trimestre ;
- Grade 2 : entre 6 et 10 jours ;
- Grade 3 : entre 11 et 20 jours ;
- Grade 4 : plus de 20 jours.

Si le score du patient se situe dans le grade 3 et 4 alors un traitement de fond peut être discuté.

#### ▪ Échelle de mesure de la qualité de vie : QVM

Cette échelle a été élaborée et validée en France par l'équipe du professeur Richard en 1993 (*annexe 4*). L'échelle *Qualité de Vie Mesurée* ou QVM comprend 20 questions départagées en plusieurs axes social, physique et psychologique afin de mesurer l'impact de la migraine sur la qualité de vie des individus. Il y a cinq modalités de réponses différentes pour chacune des 20 questions (12).

Le score varie de 0, correspondant à la qualité de la vie la plus mauvaise, à 100, correspondant à la meilleure qualité de vie. Ce score permet de générer un index global de qualité de vie (IGN).

#### b. Impact individuel

Les échelles développées précédemment ont permis de mettre en lumière le fort retentissement fonctionnel de cette pathologie et l'altération personnelle qu'engendre les crises migraineuses au quotidien.

En effet, en prenant le score issu de l'échelle MIDAS, une étude réalisée dans la population générale a montré que 22% des migraineux français, interrogés sur leurs crises de migraine au cours du dernier trimestre évalué, se trouvent dans les grades 3 et 4. C'est-à-dire avec un minimum de 11 jours jusqu'à plus de 20 jours de perte de productivité sur les 3 derniers mois (13). Il est important de souligner que par productivité, il s'agit ici de temps de travail diminué ou tronqué, de privation de temps de détente en famille ou entre amis.

De plus de nombreuses études ont mis en évidence une corrélation entre la migraine et des comorbidités psychiatriques. Il est révélé que la population migraineuse a un risque plus élevé de souffrir de dépression majeure (2 à 4 fois plus fréquent), de troubles paniques, d'anxiété (3 à 5 fois plus fréquent) que la population non-migraineuse (14).

Enfin, pour conclure sur l'impact individuel de cette maladie, nous citons une étude internationale ayant permis de révéler le fardeau de cette pathologie, la migraine étant la seconde pathologie la plus invalidante en termes d'années vécues avec perte de productivité dans le monde (15).

### c. Impact sociétal et économique

En France, les résultats de l'étude tirée de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) qui est une base de données de l'assurance-maladie ont permis de chiffrer certains coûts liés à la migraine.

Le surcoût des dépenses annuelles de santé ambulatoire et hospitalière pour la population migraineuse était de 349 euros par patient et par an, soit 16% supplémentaire que dans la population non migraineuse. Il est important de souligner que ce montant se retrouve multiplié par 5 lorsqu'on prend la population migraineuse sur-consommatrice de médicament, soit un surcoût de 1749 euros par patient et par an. Sur un plan individuel, 58% des patients de l'étude ont dû acheter des médicaments non pris en charge par la sécurité sociale pour un coût moyen annuel de 383 euros (16)(18).

De plus, chez les étudiants, 59% témoignent de l'impact négatif de leur migraine sur leur cursus scolaire avec un taux d'échec aux examens de 15%, la conséquence la plus grave étant l'arrêt total de leurs études à hauteur de 13% dans cette population (17).

Aussi, chez les actifs, 81% estiment qu'ils sont moins efficaces au travail à cause de leur migraine sévère. Parmi eux, 28% d'entre eux ont dû renoncer à leur choix de carrière (17).

Enfin, la migraine serait responsable d'un absentéisme au travail à raison de de 33 jours par an, soit une perte annuelle sociétale de 3,8 milliards d'euros (18).

## **2. La physiopathologie**

### 2.1. La migraine : une maladie à cause multiples

La migraine est une maladie chronique évoluant par des crises répétées associées à une sensibilité accrue à certains stimulus extra-cérébraux comme la lumière, le bruit et certaines odeurs. De nombreux facteurs déclenchants existent et peuvent être à l'annonceur de la crise. Néanmoins il convient d'associer ces facteurs déclenchants avec une prédisposition certaine

des individus migraineux nommé communément « terrain migraineux ». Les facteurs déclenchants ne peuvent pas seuls être à l'origine d'une crise.

#### a. Un terrain migraineux initial

On peut définir le terrain migraineux initial comme une hyperexcitabilité du cortex cérébral. Plus simplement, il a été remarqué par plusieurs examens cliniques tels que l'électroencéphalogramme (EEG) et la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) que ceux-ci, respectivement, montre une hyperexcitabilité du cortex visuelle, auditif et moteur. Le cortex cérébral d'une personne migraineuse est hyperexcitable c'est-à-dire qu'il répond de manière excessive aux stimuli et variations extérieures (19).

Plusieurs théories ont tenté d'expliquer ce phénomène. La première étant que les personnes migraineuses auraient un déficit intracellulaire en magnésium. La seconde, plus probable, serait une perturbation fonctionnelle génétiquement déterminée de certains canaux ioniques transmembranaires (19). Les neurones sont hyperexcitables à cause d'une libération excessive d'un neuromédiateur excitateur : le glutamate.

Mis à part la migraine hémiplésique familiale (pathologie rare avec une prévalence de 0,01% de la population) qui est transmise de manière autosomique dominante par des mutations des gènes codant pour des transporteurs ioniques, la migraine est considérée comme une maladie à transmission polygénique (20).

Les multiples gènes de susceptibilité sont en cours d'identification grâce à des études d'association pangénomique. Les mutations de ces gènes pourraient provoquer une hyperexcitabilité de certaines populations neuronales, créant ainsi un terrain favorable aux crises migraineuses (21)(22).

#### b. Les différents facteurs déclenchants

Ils existent de nombreux facteurs déclenchants aussi bien variables que différents. Néanmoins ils ont le point commun d'induire des changements dans l'état de l'individu.

C'est l'interaction de plusieurs facteurs déclenchants qui peut conduire au déclenchement d'une crise migraineuse. Il faut noter aussi, que parfois la crise a lieu sans facteurs déclenchants.

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Facteurs psychologiques  | Stress<br>Contrariété<br>Anxiété<br>Émotion intense   |
| Hygiène de vie           | Changement de la routine quotidienne<br>Manque ou excès de sommeil<br>Vacances, weekend<br>Surcharge de travail |
| Alimentation             | Alcool<br>Chocolat<br>Graisse cuite<br>Fromage  |
| Habitudes alimentaires   | Jeune<br>Repas irrégulier<br>Caféine  |
| Facteurs hormonaux       | Menstruations<br>Moyens contraceptifs   |
| Facteurs sensoriels      | Lumières vives<br>Bruits<br>Odeurs fortes et nauséabondes   |
| Facteurs météorologiques | Vent<br>Chaleur intense   |

*Tableau 1 : Facteurs déclenchants d'une crise migraineuse*

*Réalisé d'après : Gatt MT, Belin C. Migraines : points de vue d'un neurologue et d'un médecin de la douleur. Revue française de psychosomatique. 2008;34(2):87-96.*

## 2.2. Les différentes théories

### a. La théorie vasculaire

En 1672, Thomas Willis rédige le premier traité moderne sur la migraine. C'est la première fois qu'est présentée la théorie dite vasculaire de la migraine. Il avance l'idée que la douleur ressentie à la tête serait causée par la dilation des vaisseaux sanguins situés dans le crâne. Cette théorie est reprise par de nombreux chercheurs et scientifiques. Ce sont finalement les travaux

de recherches dans les années 1930-1940, d'Harold Wolff et de ces collaborateurs qui permettent de corroborer certains éléments de cette théorie (23).

Cette théorie suggère que les migraines débutent par une vasoconstriction des artères cérébrales, ce qui entraîne une diminution de l'apport sanguin et une hypoxie locale. Cette vasoconstriction est ensuite suivie d'une vasodilatation réactive des vaisseaux, ce qui provoque une augmentation de la perfusion sanguine dans le cerveau. Cela entraînant une libération de neuropeptides inflammatoires (24).

#### b. La théorie neurogène

La théorie neurogène suggère que des dysfonctionnements des voies neuronales ainsi que des altérations dans les neurotransmetteurs et les neuropeptides inflammatoires, sont des éléments clés dans la survenue des migraines. Cette théorie met en évidence l'importance des interactions entre les systèmes nerveux et vasculaire dans le développement de la migraine, et souligne l'importance de cibler ces mécanismes dans les approches de traitement et de prévention de la migraine (24)(25).

#### c. Théorie actuelle neurovasculaire

La théorie neurovasculaire de la physiopathologie de la migraine propose une approche intégrée qui met en évidence les interactions complexes entre les mécanismes neuronaux et vasculaires dans la survenue des migraines.

Selon cette théorie, la migraine est le résultat d'une cascade d'événements qui impliquent à la fois des altérations neurologiques et vasculaires (4)(26)(27)(28).

#### ▪ **La phase de prodrome**

Pendant la phase de prodrome de la migraine, on observe une hyperactivité de l'hypothalamus et un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

L'activation de l'hypothalamus peut être détectée par imagerie fonctionnelle et peut se produire jusqu'à 72 heures avant l'apparition de la céphalée. Cette activation entraîne une levée de l'inhibition au niveau du tronc cérébral et du système trigémino-vasculaire.

Cela se traduit en clinique par des symptômes tels que des envies alimentaires particulière, des changements d'humeur, de la fatigue, des envies de boire et d'uriner plus fréquentes... Il est important de souligner que l'ensemble ces symptômes trouvent leur origine dans des noyaux situés dans l'hypothalamus et le mésencéphale.

- **L'aura migraineuse**

Le phénomène d'aura migraineuse est retrouvé chez 20 à 30% des migraineux. C'est le Professeur Lashley en 1941, qui le premier, mène des expériences mettant en lumière le rôle de l'excitation du cortex dans le phénomène de l'aura. Quelques années plus tard un neurophysiologiste du nom de Leao, mène des expériences sur des rats et des chats faisant apparaître le mécanisme similaire qu'il nomme alors Dépression Corticale Envahissante (DCE).

On définit la DCE comme une vague de dépolarisation qui s'étend par continuité et lentement dans la substance grise cérébrale, d'arrière en avant, à la vitesse de 2 à 6 mm/min.

L'activation de l'onde provoque excitation brève et rapide des neurones. Puis s'en suit une augmentation fugace du débit sanguin local ainsi qu'une libération massive d'ion potassique, de glutamate dans le milieu extracellulaire et une entrée d'eau, de sodium et de calcium dans les neurones et les astrocytes (cellules nerveuses).

Puis le phénomène est suivi d'une phase d'inactivation neuronale d'une durée de 5 à 20 minutes accompagnée d'une hypoperfusion sanguine. Le débit diminue de 20 à 30% en restant dans les limites de l'oligémie. Il n'y a donc pas d'ischémie vasculaire et le niveau d'oxygène reste dans la norme.



Figure 1 : Propagation de la DCE au niveau du cortex cérébral

Source : Mécanismes de la migraine | Lillymigraine.fr [Internet]. [cité 13 avril 2023].  
 Disponible à : <https://www.lillymigraine.fr/la-migraine/mecanismes-migraine>

On observe sur le schéma que l'onde se propage depuis la partie postérieure du cortex appelé aussi cortex occipital (*zone bleue sur le cerveau n°1*) qui est riche en neurones ayant des récepteurs NMDA (*N*-méthyl-D-aspartate) du glutamate. Le glutamate semble donc jouer un rôle important dans la DCE. En effet, les antagonistes du glutamate bloquent la propagation de ce phénomène.

C'est dans cette zone sensible aux variations que se trouve l'aire visuelle. Cela peut expliquer que les auras migraineuses se manifestent sous formes de troubles visuels. Néanmoins si la dépression corticale envahit l'aire motrice, le patient peut alors éprouver des difficultés de mouvement. Et si elle affecte l'aire du langage, cela peut se traduire par des troubles de la parole.

#### ▪ **Système trigémino-vasculaire**

Actuellement, on reconnaît que la céphalée migraineuse est principalement due à l'activation du système trigémino-vasculaire (STV).

Ce système est composé du nerf trijumeau, connu également, sous le nom de cinquième nerf crânien (V), innervant la face, les méninges et les vaisseaux sanguins. Celui-ci qui se divise en trois branches :

- la branche ophtalmique (V1),
- la branche maxillaire (V2),
- la branche mandibulaire (V3).

La branche ophtalmique est responsable de l'innervation des vaisseaux intracrâniens, des vaisseaux de la pie-mère, du sinus veineux et de la dure-mère.



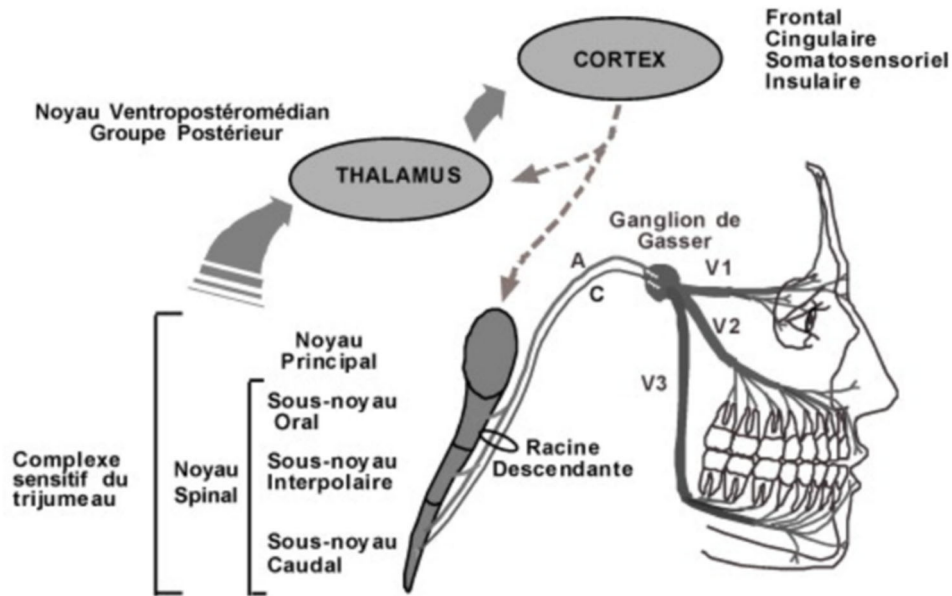


Figure 2 : Schématisation du système trigémino-vasculaire

*Source : Woda A, Pionchon P. Nociception et douleur chronique orale et cervicofaciale. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. 1 juin 2008;9(3):134-43.*

Lorsque le STV est activé, il entraîne la libération de neurotransmetteurs tels que la substance P, le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) et la neurokinine A. Ces peptides vaso-actifs se trouvent au niveau des afférences du nerf trijumeau et provoquent la vasodilatation des vaisseaux méningés.

La vasodilatation s'accompagne d'une extravasation de protéines plasmatiques, d'une dégranulation des mastocytes et d'une activation des plaquettes dans les capillaires, ce qui induit une inflammation neurogène.

En retour, un influx nociceptif est transmis par les fibres du nerf trijumeau vers les neurones de second ordre, qui projettent ensuite vers d'autres noyaux du tronc cérébral, de l'hypothalamus et du thalamus, intégrant ainsi la sensation de douleur.

Dans le contexte de la migraine, le complexe sensitif du nerf trijumeau subit une sensibilisation progressive, ce qui signifie que son seuil d'activation diminue. En conséquence, il se déclenche plus facilement. Cette sensibilisation est qualifiée de centrale car elle se produit au niveau du tronc cérébral, qui fait partie du système nerveux central. Cette sensibilisation centrale s'intensifie au fil des crises migraineuses et constitue le principal facteur conduisant à une transition vers la migraine chronique.

- **DCE et STV, « théorie périphérique » ou « théorie centrale » ?**

Bien que l'ensemble des phénomènes ne soient pas totalement compris. La DCE et le STV peuvent être liés, selon les deux théories suivantes.

Selon la théorie dite périphérique, la dépression corticale envahissante pourrait exister chez les patients qui ne présentent pas d'aura migraineuse. Cependant, elle se développerait dans des régions cérébrales qui ne provoqueraient pas de symptômes perceptibles par le patient. Ainsi, la dépression corticale envahissante serait présente mais passerait inaperçue. La DCE pourrait donc activer directement le système trigémino-vasculaire.

Selon la théorie dite centrale, l'origine de la crise migraineuse se situerait dans la zone des noyaux de la base impliqués dans le contrôle de la douleur. La crise aurait pour effet de moduler les systèmes de contrôle de la douleur dans le tronc cérébral, ainsi que la régulation du flux sanguin dans le cortex. Cela aurait deux conséquences : l'activation du système trigémino-vasculaire déclenchant la céphalée migraineuse et la diminution du débit sanguin cortical. Cette diminution, combinée au phénomène d'hyperexcitabilité des neurones, faciliterait la propagation de la dépression corticale envahissante (DCE) et, par conséquent, l'apparition de l'aura migraineuse.

- **Phase de post-drome**

Après la fin de la céphalée, pendant la phase post-drome, l'homéostasie cérébrale va se rétablir de manière progressive. Cette phase n'est pas très bien étudiée et les mécanismes d'arrêt de la céphalée migraineuse même sans médicament ne sont pas connus.

### **3. Les traitements historiques**

#### **3.1. Les traitements de crise**

Le traitement de crise a comme objectif de faire disparaître la céphalée ainsi que les symptômes associés, afin de soulager rapidement le patient du mal migraineux et des symptômes associés.

Néanmoins, ce genre de traitement ne va pas traiter l'aura migraineuse et n'agira pas sur la fréquence du nombre de crises par mois. L'intention ici est d'intervenir rapidement pour diminuer l'intensité et la durée de la crise.

Il est important de retenir que par traitement de crise, on entend un traitement devant être pris le plus précocement possible et de manière occasionnelle. La prise régulière de ce genre de médicaments entraîne une accoutumance et peut engendrer des céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux, donc l'effet inverse de celui recherché au départ.

Dans les traitements de crise, on trouve deux catégories de médicaments : spécifiques et non-spécifiques divisés en quatre classes médicamenteuses.

Tout d'abord, dans la crise légère à modérée, on trouve les traitements non-spécifiques et plus particulièrement les antalgiques (aspirine et paracétamol) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (ibuprofène, kétoprofène et naproxène).

Puis, dans la crise sévère ou lorsque les AINS s'avèrent être inefficaces, on trouve en grande majorité les triptans, mais aussi les dérivés de l'ergot de seigle.

a. Les traitements non spécifiques

▪ **Les antalgiques**

○ *L'aspirine ou acide acétylsalicylique (29)*

L'aspirine est un médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire non-stéroïdien pouvant être utilisé de manière large. L'acide acétylsalicylique est utile pour soulager la douleur associée à la crise migraineuse. Son mode d'action est le suivant : l'aspirine inhibe de manière irréversible la production des enzymes appelés cyclo-oxygénase elles-mêmes impliquées dans la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines sont des substances responsables de l'inflammation et de la sensibilisation des nerfs impliqués dans la douleur. L'aspirine atténue la douleur ressentie pendant une crise de migraine en réduisant la production des prostaglandines.

De plus, l'aspirine en tant qu'AINS va permettre de réduire l'inflammation. En effet comme vu précédemment, la migraine est souvent associée à une inflammation des vaisseaux sanguins dans le cerveau. En inhibant la production de substances pro-inflammatoires, l'aspirine peut aider à réduire cette inflammation. Cela contribue à diminuer la douleur et la sensibilité à la lumière.

Enfin, l'aspirine a également un effet antiplaquettaire, pouvant se montrer bénéfique dans la migraine, car les plaquettes jouent un rôle dans le processus de formation des caillots sanguins qui peuvent contribuer aux symptômes de la migraine.

Il est important de rappeler que la dose maximale par jour est de 3 g/jour chez l'adulte avec un intervalle minimum de 4 heures entre les prises. Rappelons aussi les principales contre-indications de l'aspirine qui sont l'ulcère gastroduodéal actif, les troubles de la coagulation sanguine, la grossesse et de l'allaitement ainsi que des troubles rénaux, hépatiques, cardiaques, l'hypertension artérielle non contrôlée.

Il existe une association d'acide acétylsalicylique et métoclopramide, MIGPRIV®, ayant démontré son efficacité pour soulager les symptômes de la migraine, notamment les nausées et les vomissements qui peuvent l'accompagner. Le métoclopramide est un médicament antiémétique, il bloque les récepteurs de la dopamine dans le cerveau et accélère le mouvement des aliments à travers l'estomac et l'intestin. La posologie de ce médicament est d'un sachet au début de la crise puis un renouvellement est possible six heures après la première prise sans dépasser trois sachets par jour.

- *Le paracétamol (30)(31)*

Le paracétamol ou acétaminophène, est un médicament analgésique et antipyrétique couramment utilisé pour soulager la douleur et la fièvre. Le mécanisme d'action du paracétamol n'est pas entièrement compris, mais on sait que son action se situe au niveau du système nerveux central afin de produire les effets qui lui sont propres.

Les spécialités les plus connues à base de paracétamol sont DOLIPRANE®, EFFERALGAN®, DAFALGAN® (*liste non-exhaustive*). Largement utilisé en automédication (80 millions de boîtes par an en 2013 vendu en OTC, 420 millions sur ordonnance), il est important de rappeler que la posologie du paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes sur 24 heures, et qu'au-delà des doses recommandées celui est hépatotoxique. Pour preuve, la prise non contrôlée de paracétamol est la première cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France (ANSM).

### ▪ **Les antalgiques opioïdes (32)(33)**

Les analgésiques opioïdes sont parfois utilisés de manière rare dans le traitement des migraines. Cependant, il est important de noter que leur utilisation est bornée et réservée aux cas de migraines sévères et résistantes aux autres médicaments.

Le mode de fonctionnement des opioïdes est le suivant : ils vont se lier aux récepteurs opioïdes dans le système nerveux central, ce qui va réduire la perception de la douleur. Leur but dans la migraine étant donc de soulager la douleur intense ressentie dans cette affection. Cette classe médicamenteuse reste une ligne de traitement de dernier recours et n'est pas recommandée dans la prise en charge du patient migraineux. Cela est expliqué par leurs effets secondaires, potentiellement graves (pour en citer certains : sédation, somnolence, constipation, dépression respiratoire), du risque de dépendance et d'accoutumance. Leur utilisation est conditionnée par la mise en place d'une surveillance médicale étroite.

### ▪ **Les AINS (34)**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS sont utilisés dans la prise en charge du patient migraineux grâce à leur mécanisme d'action d'inhibiteur de la cyclo-oxygénase (COX). C'est cette inhibition qui confère à l'ensemble des AINS leurs propriétés suivantes : anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et anti-agrégants plaquettaires. Les mêmes mécanismes ont été explicités dans la partie sur l'aspirine.

De nombreuses revues systématiques ont comparé l'utilisation des AINS (différentes voies d'administration, y compris orale, intraveineuse et intramusculaire) versus placebo et ont significativement associé la prise d'AINS à une augmentation du seuil de déclenchement de la douleur et à un soulagement de la douleur dès deux heures après la prise de celui-ci dans la prise en charge de la migraine (35).

Parmi les AINS utilisés couramment dans le traitement de la migraine (ibuprofène, kétoprofène, naproxène et diclofénac), seules deux molécules, l'ibuprofène et le kétoprofène, possèdent une indication pour la migraine dans leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Il est important de noter que tous les AINS ne sont pas également efficaces chez tous les patients, et certains peuvent être mieux tolérés que d'autres.

Les AINS sont responsables d'un grand nombre d'effets indésirables certains plus graves que d'autres voire mortels. En outre, les AINS peuvent avoir des effets indésirables, tels que des

maux d'estomac, des ulcères, des saignements gastro-intestinaux et une altération de la fonction rénale, ils sont interdits durant la grossesse. Parmi les quatre molécules mentionnées ci-dessus seul l'ibuprofène et le kétoprofène ne sont pas listés, c'est-à-dire disponibles sans ordonnance à l'officine. Il convient d'avertir les patients sur les dangers de la prise d'AINS et sur les risques liés à l'automédication plus particulièrement chez les patients atteints de migraine.

- *L'ibuprofène (36)*

L'ibuprofène est retrouvé dans de nombreuses spécialités en pharmacie de ville telles que le SPEDIFEN®, le NUROFENFLASH/CAPS®, l'ADVIL®. La posologie est de 1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire toutes les 6 à 8 heures sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour, soit 1200 mg par jour, à prendre au cours d'un repas ou avec une collation.

Le SPEDIFEN® et sa forme listée SPIFEN® ainsi que le NUROFENFLASH® sont des formes avec un mécanisme d'action plus rapide que l'ibuprofène seul. En effet dans ces formes, l'ibuprofène est associé à un acide aminé, l'arginine, permettant de solubiliser rapidement l'ibuprofène et ainsi de faciliter son absorption par l'organisme. Son effet étant rapidement atteint, 15 à 30 minutes après la prise (HAS).

- *Le kétoprofène*

On retrouve deux spécialités contenant du kétoprofène le PROFEMIGR® (150 mg) ayant une AMM avec une indication pour la prise en charge de la migraine et le TOPREC® (25 mg).

Si possible la dose de PROFEMIGR® débutera par la prise d'un demi-comprimé, soit 75 mg de kétoprofène au début de la crise, avec une efficacité au bout de 2 heures. Si le patient n'a pas été soulagé par la prise du demi-comprimé, une deuxième dose de 75 mg pourra être renouvelée dans un intervalle de 12 heures suivant la première prise. En revanche, si la dose initiale était de 150 mg, le renouvellement ne pourrait se faire que 24 heures après. Il ne faut jamais dépasser plus de 1 comprimé à 150 mg de kétoprofène par 24 heures (38).

Le TOPREC® est la seule spécialité contenant du kétoprofène disponible sans ordonnance. La posologie de celui-ci est de 1 comprimé à 25 mg, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 25 mg, soit 75 mg par jour. Il peut être utilisé dans la crise migraineuse, mais n'a pas d'indication pour (37).

- *Le naproxène (39)*

On retrouve deux spécialités contenant du naproxène pouvant être utilisée dans la crise migraineuse, APRANAX® et NAPROSYNE®, aucune des deux n'ayant d'AMM dans cette indication. La posologie de celui-ci peut varier de 225 à 1100 mg par prise. La dose maximale étant de 1100 mg par jour. Il est utile de rappeler que la dose la plus faible efficace est la meilleure et que celle-ci varie d'une personne à l'autre.

Néanmoins, aucune étude clinique n'a permis de montrer la supériorité du naproxène seule ou en association versus placebo dans prise en charge de la crise migraineuse.

- *Le diclofénac (40)*

Une spécialité sans AMM pour notre indication ici peut être retrouvée dans la prise en charge de la crise du patient migraineux, il s'agit du VOLTARENE®. La dose varie entre 20 à 100 mg de diclofénac par prise. La dose quotidienne journalière ne doit pas excéder 150 mg.

Il semble qu'une dose de 50 mg de diclofénac aurait une efficacité significative notamment dans la gestion des douleurs associées à la crise migraineuse.

Il est important de souligner que l'emploi de l'ensemble de ces molécules a été recommandé par la Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées (SFEMC) dans une actualisation de la prise en charge du patient en 2021 (41).

- b. Les traitements spécifiques

- **Les triptans (41)(42)(43)**

Les triptans sont un ensemble de molécules ayant dans leur structure un noyau indole, le même que celui retrouvé dans la structure chimique de la sérotonine. Leur action s'exerce principalement en ciblant les récepteurs de la sérotonine (également appelée 5-hydroxytryptamine ou 5-HT) dans le cerveau.

Ils sont dits agonistes sélectifs, c'est-à-dire spécifiquement conçus pour agir sur les récepteurs 5-HT1B et 5-HT1D situés sur les vaisseaux sanguins cérébraux.

L'action des triptans est expliquée par deux mécanismes d'action principaux :

- Le premier étant la vasoconstriction des vaisseaux intracrâniens. Lorsqu'un triptan est administré, il se lie sélectivement aux récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> présents sur les vaisseaux sanguins du cerveau et déclenche leur activation. Les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>/5-HT<sub>1D</sub> activés entraînent une vasoconstriction des vaisseaux sanguins cérébraux. Autrement dit une fois les récepteurs activés, les vaisseaux sanguins se resserrent, réduisant ainsi le flux sanguin vers les zones du cerveau impliquées dans la migraine. Il est important de souligner que les triptans ne peuvent pas être utilisés pendant la phase d'aura compte tenu de leur effet vasoconstricteur.
- Le deuxième mécanisme d'action passe par l'inhibition de la libération de peptides pro-inflammatoires et des substances algogènes. L'activation des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>/5-HT<sub>1D</sub> inhibe la libération de peptides pro-inflammatoires tels que le peptide lié à la calcitonine (CGRP), le peptide vasoactif intestinal (VIP) et la substance P. Ces peptides jouent un rôle majeur dans la transmission de la douleur et l'inflammation associées à la migraine.

Les triptans sont généralement bien tolérés, les effets indésirables sont peu nombreux et relativement légers. On retrouvera des effets généraux tels qu'une lourdeur, pression et douleur au niveau du haut du corps, cou et face notamment, des myalgies, paresthésies et dysesthésies. Des effets cardiovasculaires ont aussi été rapportés avec de la tachycardie, palpitations, troubles du rythme, des augmentations transitoires de la pression artérielle et des accidents ischémiques coronaires. L'ensemble de ces effets étant augmenté lorsque les triptans sont prescrits chez les sujets à risque. Enfin les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> peuvent avoir un effet sur le système nerveux central provoquant une sédation et des céphalées chroniques quotidiennes. Ce risque pouvant être relatif si l'usage du médicament est respecté, en effet, c'est leur surconsommation qui entraîne de potentiel céphalée. Un rappel est fait ici que la prise de triptans ne doit pas dépasser plus de 8 jours par mois.

Les contre-indications formelles à l'emploi des triptans sont les maladies cardiovasculaires. Les triptans provoquent une constriction des vaisseaux sanguins, problématique pour les personnes ayant une angine de poitrine, une maladie coronarienne, une hypertension artérielle sévère ou des antécédents d'AVC. Mais aussi pour les patients souffrant de troubles vasculaires périphériques comme la maladie de Raynaud. Ainsi que les patients présentant des troubles



hépatiques, rénaux et d'hypersensibilité aux sulfamides. Chez les jeunes patients, moins de 17 ans, ils sont contre-indiqués (seul le spray nasal a une AMM pour les personnes âgées de 12 à 17 ans).

Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> ne doivent pas être associés aux dérivés ergotés sans respecter un délai de 24 heures entre les prises (le risque est une potentialisation des EI des triptans, HTA et vasoconstriction des coronaires) ni un inhibiteur de la monoamine oxydase, ni à un macrolide, ni à un antifongique azolé, ni à un inhibiteur de protéase.

De plus, ils ne doivent pas être associés aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, cela pouvant entraîner un syndrome sérotoninergique ni à la cimétidine car il va inhiber la dégradation du zolmitriptan par l'action du cytochrome CYP1A2.

Après plus de 30 ans d'utilisation les triptans ont prouvé leur efficacité pour soulager la crise migraineuse, et ont une efficacité supérieure à l'ergot de seigle. Face aux AINS et au paracétamol, leur efficacité est similaire ou supérieure.

Il existe différentes formes pour l'emploi des triptans comprenant les comprimés, les injections, les sprays nasaux et les comprimés orodispersibles afin de permettre une administration rapide et adaptée aux besoins individuels du patient. En effet, la réponse à un triptan peut être différente d'un patient à un autre (43). En fonction des formes, de la posologie et de la voie d'administration le taux de réponse aux triptans peut varier (46). En général 20 à 50% des migraineux peuvent ne pas répondre de manière suffisante à la prise du médicament (44). Des méta-analyses de plusieurs essais cliniques proposent différentes stratégies afin de pouvoir pallier la limitation de réponse. Tout d'abord un triptan peut être remplacé par un autre. Les voies d'administration sont variées et plusieurs d'entre elles peuvent être changées en fonction de la réponse patient. Puis la dose du triptan peut être doublée (élétriptan 40 mg à 80 mg). Enfin le triptan peut être combiné avec d'autres médicaments notamment les AINS et/ou antiémétiques.

Bien que l'efficacité soit la même chez les hommes et les femmes, celles-ci sont plus à risque de présenter des céphalées répétées et des effets indésirables (45).

La voie d'administration orale est largement préférée, mais elle présente une biodisponibilité limitée. En revanche, les administrations par voie sous-cutanée démontrent une meilleure efficacité par rapport à celles par voie orale. La voie nasale offre un soulagement rapide dès le

début du traitement et est particulièrement adaptée aux patients qui souffrent de nausées ou de vomissements lors de leurs crises migraineuses.

A ce jour, sept triptans disposent d'une AMM dans le traitement de la céphalée migraineuse en France. Ils sont détaillés ci-dessous par ordre de mise sur le marché français.

| Principes actifs    | Specialités   | Année de mise sur le marché français | Voies d'administration | Posologie   |
|---------------------|---|--------------------------------------|------------------------|---|
| <b>Sumatriptan</b>  | IMIGRANE®<br>6 comprimés 50 mg  | 1992                                 | Orale                  | 50/100 mg/prise<br>Max 300 mg/24 heures<br>2h minimum entre 2 prises  |
|                     | IMIGRANE®<br>Forme injectable 6 mg/0,5 mL   |                                      | Sous-cutanée           | 6 mg/prise<br>Max 12 mg/ 24 heures<br>1h minimum entre 2 prises<br>Réservé aux crises sévères   |
|                     | IMIGRANE®<br>Forme spray nasale 10 mg/0,1 mL ou 20 mg/0,1mL                         |                                      | Nasale                 | Patient > 18 ans<br>1 pulvérisation de 20 mg/narine<br>Max 40 mg/24 heures<br><br>Patient < 18 ans<br>1 pulvérisation de 10 mg/narine<br>Max 20 mg/24 heures<br>2h minimum entre 2 prises |
| <b>Zolmitriptan</b> | ZOMIG®<br>ZOMIGORO®<br>6 ou 12 comprimés 2,5 mg                                     | 1997<br>2000                         | Orale                  | 2,5 mg/prise<br>Max 10 mg/24 heures<br>2h minimum entre 2 prises  |
| <b>Naratriptan</b>  | NARAMIG®<br>6, 12 ou 18 comprimés 2,5 mg  | 1997                                 | Orale                  | 2,5 mg/prise<br>Max 5 mg/24 heures<br>4h minimum entre 2 prises   |
| <b>Rizatriptan</b>  | MAXALT®<br>6 ou 12 comprimés 5 ou 10 mg<br>MAXALTLYO®<br>2, 6 ou 12 comprimés 10 mg | 1998                                 | Orale                  | 5/10 mg/prise<br>Max 20 mg/24 heures<br>2h minimum entre 2 prises   |

| Principes actifs    | Specialités   | Année de mise sur le marché français | Voies d'administration | Posologie   |
|---------------------|---|--------------------------------------|------------------------|---|
| <b>Almotriptan</b>  | ALMOGRAN®<br>6 ou 12 comprimés<br>12,5 mg             | 2000                                 | Orale                  | 12,5 mg/prise<br>Max 25mg/24 heures<br>2h minimum entre 2 prises    |
| <b>Frovatriptan</b> | TIGREAT®<br>ISIMIG®<br>2, 6 ou 12 comprimés<br>2,5 mg | 2001                                 | Orale                  | 2,5 mg/prise<br>Max 5 mg/24 heures<br>2h minimum entre 2 prises     |
| <b>Eletriptan</b>   | RELPAK®<br>6 ou 10 comprimés 20<br>ou 40 mg           | 2001                                 | Orale                  | 20/40 mg /prise<br>Max 80 mg/24 heures<br>2h minimum entre 2 prises |

Tableau 2 : *Triptans disposant d'une AMM dans le traitement de la céphalée migraineuse en France*

Réalisé d'après : <https://evidal.vidal.fr/>

#### ▪ Les dérivés de l'ergot de seigle (47)

Les dérivés de l'ergot de seigle, appelés aussi alcaloïdes de l'ergot, agissent en tant qu'agonistes partiels des récepteurs sérotoninergiques (5-HT) plus particulièrement 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub>, en tant qu'agonistes partiels des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques et des récepteurs dopaminergiques. Ils vont avoir comme action une vasoconstriction des vaisseaux sanguins cérébraux et un rôle de modulateur de la transmission des signaux neuronaux impliqués dans les symptômes de la crise migraineuse. On retrouve deux molécules indiquées dans le traitement de crise : le tartrate d'ergotamine et le dihydroergotamine ou DHE.

Leur utilisation est, cependant, limitée et contrôlée car ils sont responsables de nombreux effets indésirables. Les plus courants sont les nausées et vomissement, une sensation de picotements ou d'engourdissement, de la fatigue, des vertiges et des douleurs abdominales. Les effets indésirables graves des dérivés ergotés sont, notamment, cardiovasculaires de types hypertension artérielle et ischémie myocardique. L'ergotisme chronique peut engendrer des céphalée chronique, de l'HTA et des signes de vasoconstrictions. L'ergotisme aigu est responsable d'une HTA dite paroxystique et d'ischémie aiguë des membres (de la cyanose voire gangrène), coronaire ou cérébrale.

Ils sont contre indiqués chez les patients insuffisants hépatiques et /ou rénale sévère, en cas de maladie cardiovasculaire et de grossesse. De plus, il est contre-indiqué d'utiliser de manière concomitante, les dérivés ergotés et des inhibiteurs enzymatiques des cytochromes P450 (anti-protéase du VIH, certains antibiotiques et antifongiques) car cela augmente le risque de vasospasme, d'ischémie des extrémités et d'autres tissus. Un délai de minimum 24 heures doit être respecté entre la prise de triptans et de dérivés ergotés (sur risque d'HTA et de vasoconstriction).

- *Ergotamine tartrate (48)*

La seule spécialité, ayant une AMM pour le traitement de crise, contenant la molécule est le GYNERGENE CAFEINE®. La caféine est associée à l'ergotamine pour augmenter sa biodisponibilité (62% en association). La dose usuelle est de 1 à 2 mg dès le début de la crise, un renouvellement est possible 2 à 3 heures suivant la première prise si le patient n'est pas soulagé. La posologie maximale par jour est de 4 mg de tartrate d'ergotamine.

- *Dihydroergotamine (49)*

La spécialité DIERGO-SPRAY® est une solution pour pulvérisation nasale contenant 4 mg de mésilate de dihydroergoamine. Le spray est à administrer dès le début de la crise, une pulvérisation de 0,5 mg dans chaque narine. Une nouvelle dose de 0,5 mg peut être administrée quinze minutes plus tard si la première n'a pas été suffisante. La posologie maximale est de 2 mg par 24 heures soit 4 pulvérisations par jour.

### 3.2. Les traitements de fond

La mise en place d'un traitement de fond repose sur le retentissement fonctionnel du nombre de crise de migraine chez le patient. Il est mis en place si le patient a plus de 15 jours par mois de céphalées ou plus, pendant 3 mois (50). Le traitement de fond a pour objectif de diminuer la fréquence, l'intensité et la durée des crises. En effet, le traitement de fond va permettre d'augmenter le seuil de déclenchement de la douleur, donc diminuer le nombre de crise par mois face aux situations ou facteurs déclencheurs de crise chez un individu donné (51).

Le but est aussi de limiter la consommation des médicaments de crises, qui en cas de surconsommation provoquent des céphalées médicamenteuses nécessitant un sevrage (52). L'ensemble des traitements sont présentés par ordre des recommandations officielles en France.

### a. Les bêtabloquants

Le mécanisme d'action des bêtabloquants dans le traitement chronique de la migraine n'est pas réellement connu mais ce sont des médicaments qui agissent en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques dans le corps, ce qui modifie la réponse du système nerveux autonome et peut contribuer à la prévention des migraines (50). Il est proposé qu'ils agissent en réduisant la sensibilité vasculaire, en modulant la transmission des signaux de douleur et en prévenant la libération de substances inflammatoires impliquées dans les crises migraineuses.

Il existe plusieurs molécules dans l'arsenal thérapeutique mais seulement 2 possèdent une AMM dans l'indication de la migraine chronique (53). Il s'agit du propranolol et du métoprolol.

- Propranolol (AVLOCARDYL® arrêt de commercialisation en 2016 – HAS, seul le générique est disponible). Il peut être utilisé à partir de l'âge de 12 ans à la posologie de 2 ou 3 comprimés de 40 mg de propranolol par jour soit au maximum 120 mg par jour. Des formes à libération prolongée existent, 80 à 160 mg par gélule.
- Métoprolol (LOPRESSOR LP®, SELOKEN®). La dose recommandée est de 100 à 200 mg par jour fractionnée en deux prises journalières.

Les bêtabloquants utilisés en France ne possédant pas l'AMM sont :

- L'aténolol (TENORMINE®, BETATOP®), de 50 à 200 mg en une fois le matin,
- Le timolol (TIMACOR®), de 10 à 60 mg en deux prises journalières,
- Le nadolol (CORCARD®), de 80 à 240 mg par prise
- Le nébivolol (TEMERITE®) 5 mg par jour.

Les bêtabloquants sont particulièrement utiles lorsque le stress est un déclencheur, et ils n'affectent pas la vigilance ni la mémoire. Dans le cas de la grossesse, ils peuvent être prescrits sous surveillance spéciale du nouveau-né immédiatement après la naissance. Les principaux effets indésirables rapportés sont l'asthénie et la mauvaise tolérance à l'effort. Les contre-indications formelles asthme, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie.

### b. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs utilisés dans le traitement de la migraine chronique agissent en modulant les neurotransmetteurs dans le cerveau, tels que la sérotonine et la noradrénaline (54). Ils peuvent également avoir des effets sur d'autres voies de signalisation impliquées dans la douleur

et la régulation de l'humeur. Leur mécanisme d'action précis dans la migraine n'est pas entièrement compris, mais on pense qu'ils agissent en réduisant l'excitabilité neuronale et en modulant la perception de la douleur.

Seul l'amitriptyline (LAROXYL®) (55) possède une AMM pour traiter la migraine chronique. Elle est ici utilisée à des doses bien inférieure au dosage de la dépression, de 10 à 100 mg, le traitement débute toujours par la dose minimale la plus efficace soit 10 mg puis sera diminuée petit à petit (schéma propre à chaque patient défini par le prescripteur). Une réévaluation régulière du traitement est nécessaire. Les principaux effets secondaires sont la bouche sèche, la somnolence et la prise de poids (relative au vu du dosage). Les principales contre-indications sont glaucome à angle fermé, de rétention urinaire et d'infarctus du myocarde récent.

Les antidépresseurs utilisés en France ne possédant pas l'AMM sont :

- La venlafaxine, de 37,5 à 300 mg, en une fois par jour,
- La fluoxétine (ISRS), de 20 à 80 mg en une prise par jour,
- Les autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS), n'ont pas montré la preuve de leur utilité dans la prophylaxie de la migraine chronique.

### c. Les antiépileptiques

Les antiépileptiques sont aussi une des grandes classes pharmaceutiques indiquées dans le traitement de la migraine chronique. Leur mécanisme d'action exact n'est pas entièrement connu mais ils agiraient, certainement, en modulant l'excitabilité neuronale dans le cerveau.

Plusieurs molécules sont connues et ont prouvées leur efficacité dans la prise en charge qui nous intéresse. Le topiramate (EPITOMAX®) est la seule molécule possédant une AMM en France dans cette indication. Bien que le valproate de sodium ne dispose pas d'une AMM en France, de nombreuses études ont permis de prouver son efficacité (il dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication de la migraine en prophylaxie).

#### ▪ **Le topiramate (EPITOMAX®) (56)**

La posologie usuelle dans l'indication de la migraine chronique est de 50 à 200 mg en une ou deux fois par jour. La dose moyenne recommandé par jour est de 100 mg. Il est nécessaire de commencer le traitement avec la dose minium, soit 25 mg le soir puis d'augmenter les doses de manière hebdomadaire. Le schéma est adapté individuellement pour chaque individu. Les

principaux effets secondaires sont la paresthésie, la perte de poids, des effets cognitifs (difficultés à trouver les mots) et la dépression. Les contre-indications sont la grossesse, l'insuffisance hépatique sévère et l'insuffisance rénale.

▪ **Le valproate de sodium (DEPAKINE®) (57)**

La posologie se révélant efficace dans la prise en charge de la migraine chronique est de 250 à 2000 mg de valproate, à prendre en une fois le soir ou à répartir en deux prises durant la journée. Les principaux effets secondaires fréquents sont les nausées, la prise de poids, la somnolence, les tremblements, l'alopécie, l'augmentation des ASAT ALAT, des hépatites. Les contres indications absolues sont les pathologies hépatiques, la grossesse et la maladie mitochondriale.

Il est important de souligner que ces deux molécules, à risques malformatifs et cognitifs congénitaux, sont à proscrire chez les filles, les adolescentes et les femmes en âge de procréer sauf si celles-ci attestent d'une contraception efficace et sous certaines conditions bien spécifiques. Depuis le 2 mai 2023 toutes les prescriptions des spécialités à base de topiramate chez les femmes en âge de procréer doivent justifier d'une prescription annuelle réalisée par un neurologue ou un pédiatre avec un recueil préalable de l'accord de soins (58). Le même dispositif est en place pour les spécialités à base de valproate depuis 2018 en France.

D'autres molécules peuvent faire partie de l'arsenal thérapeutique mais semblerait inférieure à l'efficacité du topiramate et du valproate et sont utilisées en dehors de leur AMM.

- Le leviteracetam (KEPPRA®), de 500 à 3000 mg en deux fois par jour,
- La gabapentine (NEURONTIN®), de 1200 à 2400 mg par jours.

d. Les antimigraineux : anti-sérotoninergiques

L'utilisation de ces molécules dans la prise en charge de la migraine chronique est très ancienne et celles-ci sont utilisées avec précaution et en recours des autres lignes de traitements vu précédemment. Leur mécanisme d'action n'est pas entièrement maîtrisé même si le point commun de ces trois médicaments soit une affinité accrue pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> de la sérotonine. L'oxétorone et le pizotifène ont des propriétés antihistaminiques. Les trois spécialités disposent d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine. L'oxétorone est utilisé en premier intention par rapport aux deux autres molécules.

▪ **Oxétorone** (NOCERTONE®) (59)

La posologie est d'un à deux comprimés de 60 mg d'oxétorone par jour, voire trois dans certains cas. Les doses sont à répartir le soir au cours du repas et au coucher. La somnolence est un des principaux effets indésirables, décrit à l'instauration notamment, dans de rare cas des diarrhées et du parkinsonisme. Les principales contre-indications sont la maladie de Parkinson et la grossesse.

▪ **Pizotifène** (SANMIGRAN®) (60)

Aux vues de ses propriétés antihistaminiques une période d'adaptation posologique est nécessaire à l'instauration du traitement. Le schéma posologique à respecter est le suivant (un comprimé contient 0,5 mg de pizotifène) :

- Les 3 premiers jours : 1 comprimé le soir,
- Les 3 jours suivants : 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir,
- À partir du 7ème jour : 1 comprimé voire 2, matin et soir.

La posologie efficace nécessaire est de 3 comprimés par jour, elle peut être augmentée à 6 comprimés. Les EI retrouvés très fréquemment sont la prise de poids et la fatigue. Les contre-indications sont le glaucome à angle fermé, les troubles uréthro-prostatiques et l'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans.

▪ **Flunarizine** (SIBELIUM®) (61)

La flunarizine est un antagoniste calcique et elle est la seule molécule de cette classe à posséder une AMM dans l'indication de la migraine chronique, celle-ci est utilisée en dernière intention dans la prise en charge. Les doses prescrites vont de 5 à 10 mg de flunarizine à prendre en une prise le soir, au regard des risques de somnolence ou de sédation de la molécule. La durée de traitement ne devra pas excéder 6 mois. Les EI fréquents sont la somnolence, la prise de poids et la dépression. Les contres indications sont la dépression, l'obésité, la maladie de Parkinson, des antécédents de syndrome extrapyramidal et la grossesse.



## 4. Classification et diagnostic

### 4.1. Classification

La migraine est une maladie dominée par des crises stéréotypées de céphalées accompagnées de symptômes caractéristiques. Néanmoins le tableau clinique de la migraine ainsi que la symptomatologie et son origine peuvent être multiples et variés. La création de la classification internationale des céphalées ou The International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) a permis d'établir une classification systématique avec des critères de diagnostic explicites pour chaque entité pathologique (1).

Deux grandes formes cliniques découlent de cette classification : la migraine sans aura et la migraine avec aura typique. Ce sont ces deux formes de migraine que nous étudierons plus particulièrement dans cette partie (62)(1).

#### a. Migraine sans aura

La migraine sans aura est la forme la plus fréquente de migraine soit, 80 à 90 % des cas. Elle se caractérise par la survenue de manière récurrente de céphalée aiguë ayant des caractéristiques particulières et des symptômes qui lui sont propres.

Des symptômes annonciateurs de la migraine sont retrouvés chez environ 15 % des patients, on parle alors de prodromes migraineux. Ils apparaissent quelques heures ou jours avant la crise et peuvent prendre plusieurs formes différentes telles que l'asthénie, la somnolence, l'irritabilité, une sensation de faim pour certains aliments précis.

Puis la céphalée s'installe de manière progressive en quelques minutes voire quelques heures. Elle peut débuter à tout moment de la journée ou de la nuit, celle-ci plus handicapante car une fois installée dans la nuit la prise d'un traitement de crise est impossible. Et dure de 4 à 72 heures.

Le siège de la douleur de la céphalée migraineuse est en général fronto-temporale et unilatérale. La douleur est de type pulsatile et est caractéristique de la crise migraineuse. La variabilité de la douleur est personne-dépendante, cependant chez 3 patients sur 4 la douleur est cotée à 7 ou 8 sur une échelle d'auto-évaluation (EVA) allant de 0 à 10.

Les symptômes accompagnant la céphalée sont multiples. Dans 90 % des cas la nausée est présente et peut parfois mener au vomissement. La majorité des patients présentent aussi une

photophobie et une phonophobie, le patient s'il en a la possibilité doit se mettre dans une pièce calme, sans bruit ni lumière pour calmer ses symptômes.

On comprend aisément qu'en fonction de la fréquence et de la sévérité des symptômes, à quel point la migraine peut handicaper le patient au quotidien.

#### b. Migraine avec aura

La migraine avec aura est retrouvée chez 10 à 20 % des patients migraineux. Elle prend la forme de symptômes visuels, sensitifs ou autres du système nerveux central, unilatéraux. Ces symptômes s'installent de façon progressive, on parle alors de « marche migraineuse », durent quelques minutes et sont totalement réversibles.

La physiopathologie de l'aura est expliquée par le phénomène dit de dépression corticale envahissante (DCE) vu précédemment. L'aura est habituellement suivie par une céphalée, mais certains individus présentent des auras isolées, c'est-à-dire sans céphalées accompagnatrices. La symptomatologie de l'aura peut être unique, seulement visuelle, ou bien multiple, troubles visuels puis sensitifs puis aphasiques.

La classification ICHD-3 distingue quatre formes cliniques de migraine avec aura : la migraine avec aura typique, avec ou sans céphalée accompagnatrice, la migraine avec aura du tronc cérébral, la migraine hémiplégique et la migraine rétinienne.

##### ▪ **Migraine avec aura typique**

La migraine avec aura typique peut se distinguer en 3 grandes formes, visuelle, sensitive et aphasique parfois isolées ou bien cumulées. Nous détaillons ci-dessous chacune d'entre elle.

###### ○ *Les auras visuelles typiques*

L'aura visuelle est le type d'aura le plus fréquemment rencontré. Environ 99 % des auras s'accompagnent de phénomènes visuels et dans 65 % des cas celles-ci sont uniquement visuelles. En fonction des individus elles peuvent varier en termes de fréquence, de durée et de contenus.

L'aura la plus typique, et pourtant pas la plus fréquente, est le scotome scintillant. Il débute le plus souvent par un point scintillant blanc proche du point de fixation qui s'étend

progressivement vers la périphérie du champ visuel formant une ligne brisée en « zigzag ». Cette ligne laisse fréquemment dans son sillage un scotome noir ou gris ayant une distribution latérale homonyme dans l'hémichamp visuel. Ce scotome reste présent à la fermeture des yeux et à la fin de l'épisode disparaît dans le sens inverse de sa formation (63).

Plus fréquents et pourtant moins typiques, les phosphènes sont une forme d'aura visuelle typique. Il s'agit de tâches lumineuses scintillantes noires et blanches, rarement colorées, de type flashes ou zébrures pouvant parfois se transformer en scotome.

D'autres formes élémentaires visuelles existent incluant des lignes scintillantes, ainsi que des phénomènes visuels déficitaires, de la simple vision floue ou brumeuse ou la perception de scotomes, jusqu'à une vision en « tunnel », une hémianopsie latérale homonyme voire une cécité corticale.

- *Les auras sensibles typiques*

L'aura sensible est présente chez 30 % des individus migraineux, elle peut suivre l'aura visuelle ou bien apparaître seule.

L'aura sensible typique se présente sous la forme de paresthésie corporelle de types fourmillements ou engourdissements débutant au niveau de la main ou d'un doigt jusqu'à s'étendre à l'avant-bras et au visage, sur le contour des lèvres, la joue et la langue. L'étendue de la paresthésie pour aller parfois jusqu'à toucher la moitié du corps, et cela, en une dizaine de minutes.

- *Les auras aphasiques typiques*

L'aura aphasique ou trouble du langage est le trouble le moins fréquent parmi les trois existants et survient après l'apparition de l'aura visuelle et/ou sensible.

Il s'agit de manifestations telles que le manque de mot, les paraphasies isolées, des troubles de la lecture et de la compréhension parfois même une aphasie complète.

- **Migraine avec aura du tronc cérébral**

Cette forme de migraine appelée autrefois migraine basilaire trouve son origine au niveau du tronc cérébral. La cause des symptômes de l'aura est causée par la propagation de la DCE au niveau des deux hémisphères cérébraux.

Les symptômes de l'aura basilaire sont multiples, on retrouve la dysarthrie, les vertiges, les acouphènes, l'hypoacousie, la diplopie, l'ataxie et l'abaissement du niveau de conscience. Deux d'entre eux sont obligatoirement présents dans la symptomatologie de la migraine avec aura du tronc cérébral et l'ensemble de ces symptômes sont réversibles en totalité. Le distinguo avec l'aura typique repose sur le caractère bilatéral des symptômes (paresthésie des quatre membres, perturbations des deux hémichamps visuels).

#### c. Migraine hémiplégique

La migraine hémiplégique est une forme rare de migraine qui est définie par des symptômes neurologiques sévères et notamment par un déficit moteur d'un côté du corps, on parle alors d'hémiplégie, pouvant aller jusqu'à la paralysie complète. Cette aura motrice est temporaire, peut durer 72 heures et se produit pendant ou après l'épisode de migraine. Il existe deux formes principales de migraine hémiplégique :

- La migraine hémiplégique familiale ou MHF, est une maladie autosomique dominante. Elle est causée par des mutations dans certains gènes, qui ont été identifiés (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A et PRRT2). Dans cette forme, l'aura inclut en plus des signes typiques de l'aura (visuels, sensitifs, aphasiques) un déficit moteur pouvant durer trois jours voire des semaines. Le tableau clinique comporte les symptômes de l'aura du tronc cérébral, des céphalées quasi quotidiennes, des troubles de la conscience, de la confusion et de la fièvre.
- La migraine hémiplégique sporadique, se produit de façon occasionnelle. La clinique et les symptômes associés dans cette forme sont les mêmes que ceux de la MHF excepté qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux connus.

#### d. Migraine rétinienne

Cette forme de migraine est caractérisée par un trouble visuel monoculaire évoluant par crises répétées. Les troubles visuels comportent des scintillements, un scotome ou une cécité associée à une céphalée migraineuse.

#### e. Migraine chronique

La migraine chronique se caractérise par 15 jours de céphalées ou plus par mois, pendant plus de trois mois, et qui, au moins huit jours par mois, répondent aux critères ICHD-3 de la migraine avec ou sans aura.

Environ 3 % des personnes qui souffrent de migraine épisodique vont développer une migraine chronique en un an. Pour une grande partie des patients, il s'agit d'un processus de transformation, on parle alors de « migraine transformée », faisant passer la migraine épisodique à une migraine chronique.

#### 4.2. Diagnostic

La céphalée est un motif fréquent de consultation et souvent, c'est le médecin généraliste, qui le premier, se trouve face aux patients céphalalgiques. Il est, alors, important de respecter la bonne marche diagnostic afin d'obtenir une prise en charge adaptée et efficace pour le patient.

Les deux éléments essentiels du diagnostic reposent sur l'interrogatoire patient et l'examen clinique. Aussi, la classification internationale des céphalées a posé des critères diagnostics en fonction de chaque type de migraine permettant d'accompagner la démarche du médecin (64) (65).

##### a. Diagnostic positif

###### ▪ **L'interrogatoire patient**

L'interrogatoire est un temps très important dans la démarche diagnostic. En effet, il s'agit de réussir à capter ce que le patient décrit de ses symptômes, en fonction de son vécu, ses capacités et sa façon de parler, le tout en étant méthodique. Pour cela un fil conducteur est préétabli, en cinq étapes, afin de ne pas se disperser dans le temps imparti pour le recueil (64) (65).

- Étape 1 : Il faut laisser le patient s'exprimer sans interventions aucune de la part du médecin.
- Étape 2 : Afin de caractériser la(es) céphalée(s) un formulaire de 10 questions est soumis au patient, celles-ci posées dans un ordre précis. (Annexe 5)
- Étape 3 : Puis le médecin doit identifier les signes accompagnateurs des céphalées. Ces signes peuvent précéder, accompagner ou suivre la douleur céphalalgique et aide à poser le diagnostic. (Annexe 6)

- Étape 4 : Il s'agit de restituer la céphalée dans le contexte du patient, de manière personnelle et globale. Le médecin va s'intéresser exhaustivement au patient : son historique familial de céphalées, ses antécédents personnels de douleurs, ses comorbidités psychiatriques, ses autres pathologies, son histoire sociale et son climat professionnel, ses tendances addictives...
- Étape 5 : Enfin, le médecin va reconstituer l'ensemble des traitements que le patient a pris dans le passé et ceux qu'il prend au moment de l'interrogatoire.

#### ▪ **L'examen clinique**

À la suite de l'interrogatoire patient, le médecin réalise un examen clinique. Dans le cas du patient migraineux en période interictale, celui-ci est dans état clinique dit normal.

Dans le cas où le patient consulte pour la première fois, l'examen clinique doit être complet et doit comprendre (64) :

- La prise des signes vitaux, température, tension artérielle, pouls et poids ;
- Un examen somatique général ;
- Une auscultation cervicale et oculaire ;
- Un examen neurologique comprenant l'examen des nerfs crâniens, la recherche d'un syndrome méningé, de paralysie oculomotrice intrinsèque ou extrinsèque, d'une asymétrie du tonus ou de la force musculaire et l'étude de la sensibilité superficielle et profonde, de l'équilibre et la coordination.

L'anamnèse de celui-ci détermine la demande d'examens complémentaires ou non. Le cas échéant, il peut s'agir d'imageries cérébrales ou tout autres examens que le médecin estime nécessaire.

#### ▪ **Les critères de diagnostic selon l'ICHD-3**

La classification internationale des céphalées a permis des critères diagnostics pour chaque type de migraine vu précédemment. Ces critères permettent aux professionnelles d'aiguiller l'établissement du diagnostic et contribuent à la démarche et à la pose du diagnostic. Ici, sont présentés les critères de la migraine avec et sans aura.

Ce sont les critères suivants qui permettent de porter le diagnostic de migraine sans aura et d'éliminer les autres céphalées primaires et secondaires.

| <b>Critères diagnostiques migraine sans aura (ICHD-3 : 1.1)</b> |  |
|---|--|
| A   | Au moins cinq crises répondant aux critères B-D  |
| B   | Crises de céphalée durant 4 à 72 heures (sans traitement ou avec un traitement inefficace)   |
| C   | Céphalée ayant au moins deux des quatre caractéristiques suivantes : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. topographie unilatérale</li> <li>2. type pulsatile</li> <li>3. intensité douloureuse modérée ou sévère</li> <li>4. aggravée par ou entraînant l'évitement de l'activité physique de routine (par ex., marcher ou monter des escaliers)</li> </ol> |
| D   | Durant la céphalée, au moins l'un des symptômes suivants : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. nausées et/ou vomissements</li> <li>2. photophobie et phonophobie</li> </ol>  |
| E   | N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3  |

Tableau 3 : *Critères diagnostiques de la migraine sans aura selon l'ICHD-3*

Réalisé d'après : <https://ichd-3.org/>

Le diagnostic de la migraine avec aura pourra être posé à partir des critères qui suivent :

| <b>Critères diagnostiques Migraine avec aura (ICHD-3 : 1.2)</b> |   |
|---|---|
| A   | Au moins deux crises répondant aux critères B et C  |
| B   | Au moins un symptôme entièrement réversible d'aura : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. visuel</li> <li>2. sensitif</li> <li>3. parole et/ou langage</li> <li>4. moteur</li> <li>5. tronc cérébral</li> <li>6. rétinien</li> </ol>   |
| C   | Au moins trois des six caractéristiques suivantes : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. au moins un symptôme d'aura se développe progressivement sur <math>\geq 5</math> minutes</li> <li>2. deux ou plusieurs symptômes d'aura surviennent successivement</li> <li>3. chaque symptôme d'aura dure 5-60 minutes<sup>1</sup></li> <li>4. au moins un symptôme d'aura est unilatéral<sup>2</sup></li> <li>5. au moins un symptôme d'aura est positif<sup>3</sup></li> <li>6. l'aura est accompagnée, ou suivie dans les 60 minutes, d'une céphalée</li> </ol> |
| D   | N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3   |

Tableau 4 : *Critères diagnostiques de la migraine avec aura selon l'ICHD-3*

Réalisé d'après : <https://ichd-3.org/>

## b. Diagnostic différentiel

Par souci de lisibilité, un tableau est réalisé pour différencier les différentes variétés de céphalées primaires qui évoluent sous forme de crises.

|   | <i>Migraine</i>   | <i>Céphalée de tension</i>  | <i>Algie vasculaire de la face</i>             | <i>Névralgie essentielle du trijumeau</i>      |
|---|---|---|--|--|
| <i>Sexe-ratio</i>                           | 3 F pour 1 H  | 1 F pour 1 H  | 1 F pour 5 H                                   | F > H  |
| <i>Durée des crises</i>                     | 4 à 72 h  | 1h à 7 j  | 15 à 180 min                                   | 2-3 s à 2 min                                  |
| <i>Fréquence des crises</i>                 | 0 à 20 par mois, Irrégulière                                  | Variable Irrégulière  | 1 à 8/j Tous les jours                         | 5 à 100/j Tous les jours                       |
| <i>Latéralité de la douleur</i>             | Unilatérale ou bilatérale                                     | Bilatérale  | Unilatérale strictement                        | Unilatérale strictement                        |
| <i>Localisation de la douleur</i>           | Habituellement frontotemporale, parfois occipitale ou diffuse | Diffuse ou bitemporal ou occipital                                  | Orbital et/ou temporal                         | V2/V3>>V1                                      |
| <i>Type de douleur</i>                      | Pulsatile ou continue   | Pression, serrement, poids  | Broiement, arrachement de l'œil                | Décharge électrique                            |
| <i>Intensité de la douleur</i>              | Modérée à sévère  | Légère à modérée  | Sévère à très sévère                           | Très sévère                                    |
| <i>Symptômes digestifs</i>                  | Nausées et/ou vomissements                                    | Aucun   | Nausées et/ou vomissements rares               | Aucun  |
| <i>Symptômes sensoriels</i>                 | Phonophobie et photophobie osmophobie fréquente               | Souvent aucun possible photophobie ou phonophobie, pas d'osmophobie | Possible phonophobie photophobie               | Aucun  |
| <i>Symptômes vasomoteurs</i>                | Possible  | Aucun   | Présent  | Rare   |
| <i>Conséquences sur l'activité physique</i> | Souvent aggravé par les activités de routine cherche le calme | Non aggravé par l'activité physique de routine                      | Non aggravé par l'activité physique de routine | Non aggravé par l'activité physique de routine |
| <i>Facteurs déclenchants</i>                | Multiples   | Stress, contrariété, surmenage                                      | Rien ou prise d'alcool                         | Parler, mastiquer                              |

*Tableau 5 : Diagnostic différentiel des céphalées primaires évoluant sous forme de crise*

*Réalisé d'après : Donnet A, Demarquay G, Ducros A. Recommandations 2021 pour le diagnostic et la prise en charge de la migraine chez l'adulte : traitement des crises. La Presse Médicale Formation. 1 nov 2022;3(5):404-11.*



## **PARTIE 2 : LES TRAITEMENTS INNOVANTS, STRATEGIE DU TRAITEMENT DE CRISE ET DE FOND**

### **1. Les nouvelles thérapies**

La classe thérapeutique des anti-CGRP est issue de recherches datant des années 1980. Le CGRP est un petit neuropeptide de 37 acides aminés, c'est-à-dire une petite protéine, présent naturellement dans l'organisme. En effet, l'anticalcitonin gene-related peptide ou peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) résulte de l'épissage alternatif de l'ARNm du gène codant pour la calcitonine d'où son nom CGRP (66).

Le gène de la calcitonine, lorsqu'il est exprimé dans la thyroïde, code pour une hormone appelée calcitonine. Cependant, lorsqu'il est exprimé dans le système nerveux, ce gène code pour le CGRP. Le CGRP existe sous deux isoformes, à savoir l'isoforme  $\alpha$  et l'isoforme  $\beta$  (67)(68).

L'isoforme  $\alpha$  du CGRP, est principalement exprimée dans les systèmes nerveux central et périphérique. Il agit comme petite molécule de signalisation dans le système nerveux. Le CGRP  $\alpha$  joue un rôle dans la modulation de la transmission de la douleur, la vasodilatation des vaisseaux sanguins et l'inflammation. C'est cette isoforme qui joue un rôle clé dans la modulation de la douleur dans la migraine (67)(68)(90).

L'isoforme  $\beta$  du CGRP, est principalement présent au niveau digestif. Son rôle exact dans le système digestif n'est pas encore complètement compris, mais il est également considéré comme un neuropeptide impliqué dans la régulation de la fonction gastro-intestinale (90).

Il a été montré, que si on l'injecte à des patients migraineux, il va engendrer une crise de migraine et que si on le dose lors d'une crise de migraine avant et après la prise d'un triptan celui diminue en même que la douleur migraineuse ressentie par le patient (68)(69).

Dans le contexte de la migraine, on pense que le CGRP joue un rôle clé en provoquant des crises migraineuses. Lors d'une crise, il y a une libération excessive de CGRP, ce qui conduit à une vasodilatation des vaisseaux sanguins cérébraux et à une inflammation des nerfs, provoquant ainsi des maux de tête intenses (69). On précise ici qu'il s'agit d'un des éléments dans la cascade du processus migraineux (partie physiopathologie) et pas le déclencheur de celui-ci. Une des principales caractéristiques qui font que ces anti-CGRP ont une bonne tolérance c'est qu'ils ne passent pas la barrière hématoencéphalique (BHE) à contrario des

antiépileptiques et des antidépresseurs. En effet, ils ont une action en dehors de la BHE au niveau du ganglion trigéminal.

De nos jours, trois classes différentes se dégagent de ces anti-CGRP : les anticorps anti-CGRP, les anticorps anti-récepteurs du CGRP et les antagonistes du récepteur au CGRP (70).

### 1.1. Les anticorps anti-CGRP

Ce sont des médicaments injectables qui ciblent directement le CGRP pour l'empêcher de se fixer à ses récepteurs. En se fixant sur le CGRP circulant dans le sang, ils empêchent ainsi son interaction avec les vaisseaux sanguins et les nerfs. Les anticorps monoclonaux anti-CGRP comprennent :

- **Le fremanezumab (AJOVY®)**

Développé par le laboratoire Teva et approuvé par la FDA et l'EMA, il possède une AMM en France, depuis le 13/12/2021, dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Cette spécialité est disponible en pharmacie de ville mais n'est pas pris en charge par la sécurité sociale. Deux options posologiques sont disponibles : 225 mg une fois par mois (administration mensuelle) ou 675 mg tous les trois mois (administration trimestrielle). AJOVY® doit être administré uniquement par injection sous-cutanée. Le traitement devra être évalué au bout de 3 mois, en cas de bonne tolérance celui-ci sera poursuivi sous contrôle médical régulier (71).

- **Le galcanézumab (EMGALITY®)**

Développé par le laboratoire Lilly et approuvé par la FDA et l'EMA, il possède une AMM en France, depuis le 16/07/2021, dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Cette spécialité est disponible en pharmacie de ville mais n'est pas pris en charge par la sécurité sociale. La posologie recommandée est de 120 mg de galcanézumab en injection sous-cutanée une fois par mois, avec une dose de charge de 240 mg à l'initiation. Le traitement devra être évalué au bout de 3 mois, en cas de bonne tolérance celui-ci sera poursuivi sous contrôle médical régulier (72).

Pour ces deux molécules les effets indésirables sont faibles (étude contrôlées pivots de phase 2B/3), fréquemment on retrouve des vertiges, de la constipation et du prurit. L'EI très

fréquemment retrouvé est une réaction au site d'injection, érythème, prurit ou ecchymose. Il convient de rajouter que l'ensemble des études réalisées excluait les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire. Et que les informations concernant l'effet d'un blocage prolongé de la voie du CGRP vis-à-vis des événements ischémiques n'est que partiellement disponible. L'utilisation dans le temps nous permettra de recueillir assez d'information sur leur sécurité d'emploi. Néanmoins, les données disponibles à ce jour, sont rassurantes (74).

- **L'eptinezumab (VYEPTI®)**

Développé par le laboratoire Lundbeck SAS, il possède l'AMM en France depuis le 28/11/2022, pour l'indication de la prophylaxie de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Cette spécialité est disponible uniquement en usage hospitalier réservé à certains spécialistes, les neurologues. La posologie recommandée est de 100 mg (peut aller jusqu'à 300mg) en perfusion intraveineuse toutes les 12 semaines. Le bénéfice global et l'intérêt de poursuivre le traitement doivent être évalués 6 mois après l'instauration du traitement. La décision de poursuivre le traitement doit se faire de manière individuelle. Bien qu'ayant une bonne tolérance, les EI retrouvés fréquemment sont des rhinopharyngites, des réactions d'hypersensibilité voir des réactions anaphylactiques (peu fréquent), des réactions liées à la perfusion et de la fatigue. Comme pour les deux molécules précédentes les données de sécurité disponibles doivent dans les années à venir continuer à être récoltées afin de s'assurer des effets sur le long terme de l'utilisation de ce médicament (73).

## 1.2. Les anticorps antirécepteurs du CGRP

Cette catégorie d'anticorps agit en ciblant le récepteur du CGRP sur les cellules de l'organisme. En se fixant au récepteur, le médicament va empêcher le CGRP de s'y fixer et donc de provoquer une migraine. C'est dans cette classe d'Ac qu'on retrouve l'AIMOVIG®, qui le premier, a été commercialisé dans l'indication de la prophylaxie de la migraine.

L'érenumab, (AIMOVIG®) développé par le laboratoire Amgen et commercialisé par Novartis possède une AMM européenne valide dans toute l'UE depuis le 26/07/2018. Il a pour indication la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Le traitement est uniquement disponible à l'hôpital, dispensé sous la surveillance d'un médecin spécialiste. Il existe deux dosages disponibles, sous forme de stylo injectable par voie sous-

cutanée, de 70 mg ou 140 mg d'érenumab. La dose recommandée est de 70 mg tous les mois, mais peut être doublée, soit 140 mg, si l'effet recherché n'est pas suffisant. Le traitement devra être évalué au bout de 3 mois, en cas de bonne tolérance celui-ci sera poursuivi sous contrôle médical régulier (75).

Au vu de son utilisation plus ancienne, plus de données de sécurité sont disponibles concernant AIMOVIG®. Les principaux effets indésirables retrouvés fréquemment, sont des réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angioœdème, rash, gonflement/œdème et urticaire. Et aussi, de la constipation, des lésions buccales, du prurit et des alopecies. Ainsi que des spasmes musculaires et des réactions au site d'injection. Concernant les interactions médicamenteuses il a été montré qu'il n'y en avait aucune avec les contraceptifs oraux (éthynylestradiol/norgestimate) ou le sumatriptan dans des études chez des volontaires sains. Quelques données sont disponibles chez la femme enceinte et sont rassurantes néanmoins par précaution il est préférable de ne pas utiliser AIMOVIG® au cours de la grossesse.

#### Qu'en est-il de la prise en charge par la collectivité ? (76)(77)

En France, la commission de la transparence a émis des avis favorables pour la prise en charge de ces quatre spécialités (AJOVY®, EMGALITY®, VYEPTI®, AIMOVIG®), mais dans un contexte restreint. Ces avis s'appliquent uniquement aux patients souffrant de migraines sévères, ayant au moins huit jours de migraines par mois, qui n'ont pas obtenu de résultats satisfaisants avec au moins deux traitements préventifs antérieurs, et qui ne présentent pas de problèmes cardiovasculaires.

Il est important de préciser que l'ensemble de ces médicaments est considéré comme efficace dans la prise en charge du patient migraineux, ils disposent d'un service médical rendu (SMR) important. Néanmoins, la commission de transparence a statué sur un niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) 5, signifiant « absence de progrès thérapeutique » rendant impossible le remboursement de ces médicaments. En effet, l'ensemble des études réalisées a été fait « versus placebo » et non pas « versus molécules déjà existantes dans l'indication de la prophylaxie de la migraine ».

L'état propose un remboursement à hauteur des traitements déjà existants, soit en moyenne une vingtaine d'euros, bien évidemment, bien loin que ce que coûtent ces nouveaux traitements aux industriels (200 euros hors-taxes (HT) pour les spécialités disponibles en ville, soient pour le

patient entre 250 et 270 euros l'injection). De nombreuses associations de patient, comme « La voix des migraineux », luttent pour faire inscrire ces médicaments au tableau des médicaments remboursés, sans succès à l'heure où je rédige cette thèse.

Depuis le 13 janvier 2023, l'eptinézumab est inclus dans la réserve hospitalière et son administration nécessite une perfusion intraveineuse ainsi qu'une surveillance médicale. En conséquence, il est progressivement disponible dans de nombreux établissements de santé publics. Des discussions sont en cours avec les départements d'information médicale (DIM) dans ces établissements afin de déterminer comment valoriser l'administration de ce produit, de manière à ce que l'hôpital ne subisse pas de déficit financier tout en respectant les règles de facturation. Il est envisagé de proposer ce traitement à certains patients sans frais supplémentaires. Pour l'érenumab il est inclus dans la réserve hospitalière depuis le 15 janvier 2021 et les mêmes problématiques s'appliquent à celui-ci.

Cependant, l'administration de l'eptinézumab et de l'érenumab en hospitalisation de jour peuvent constituer un obstacle à l'accès à ces traitements pour tous les patients qui pourraient en bénéficier. En effet, les services de gestion de la douleur chronique (SDC) et les services de neurologie des hôpitaux de jour sont souvent proches de leur capacité maximale dans la plupart des établissements. De plus, la prescription de ces traitements est réservée aux neurologues, et de nombreux services de gestion de la douleur chronique ne disposent pas de neurologues au sein de leur équipe. Il est donc nécessaire de mettre en place des collaborations entre les services de neurologie et les services de gestion de la douleur chronique afin d'optimiser la répartition territoriale des ressources.

En résumé, bien que l'eptinézumab et l'érenumab soient devenus accessibles dans certains établissements hospitaliers, des défis subsistent pour assurer un accès équitable à ces traitements pour tous les patients nécessitant ces thérapies. La coordination entre les différents services médicaux et une planification adéquate sont essentielles pour garantir une utilisation efficace des ressources disponibles.

### *Qu'en est-il du remboursement de ces médicaments en Europe ?*

À titre de comparaison, il me semblait important de mettre en lumière que l'ensemble de ces thérapeutiques ayant une autorisation de mise sur le marché depuis deux ans au moins dans les

pays européens suivant : Danemark, Slovaquie, Espagne, Italie, Allemagne et Belgique, sont remboursés en totalité ou en partie par les États de cette liste.

### 1.3. Les antagonistes des récepteurs au CGRP

Les antagonistes des récepteurs au CGRP communément appelés « gépants » agissent en se liant de manière sélective et avec une forte affinité au récepteur CGRP et inhibe l'activité du peptide endogène. Les « gépants » sont la première classe de molécule ciblant le CGRP à avoir été développée (82)(83). Néanmoins les études ont été suspendus pendant un certain temps pour cause d'hépatotoxicité lors d'usage répété de la prise de ces molécules (fin 2010 environ) (81). Puis les industriels ont récupéré et réanalysé les données relatives à certaines molécules. Initialement, six molécules ont atteint le stade de développement clinique parmi elles, quatre ont été approuvé par la FDA, rimegépant, atogépant, ubrogépant et zavegépant. En Europe, l'EMA, a pour le moment autorisé deux d'entre elle, le rimegépant, retrouvé sous le nom commercial de VYDURA® et l'atogépant (AQUIPTA®).

#### ▪ **Le rimegépant (VYDURA®)**

Développé par le laboratoire Biohaven Pharmaceuticals et commercialisé par Pfizer et possède une AMM européenne valide dans toute l'UE depuis le 02/06/2023. Il est commercialisé en France depuis le 17/10/2023. Il a deux indications une dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois et une dans la crise migraineuse. Le traitement est disponible en pharmacie de ville sous forme de comprimé oral en lyophilisat de 75 mg, conditionné en boites de 2 ou 8 comprimés (non remboursé par la collectivité au prix d'achat pharmacien HT respectif de 50 et 200 euros). En prophylaxie, la dose recommandée est de 75 mg de rimegépant tous les deux jours. En traitement de crise, la dose recommandée est de 75 mg de rimegépant une fois par jour. La dose maximale quotidienne est de 75mg de rimegépant (78).

Le rimegépant est un substrat du CYP3A4. Il y aura donc des interactions avec toutes les molécules inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome. C'est pour cela que la prise de rimegépant doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4. Les principaux effets indésirables retrouvés sont les nausées, d'intensité légère à modérée, on trouve 1,2 % de cas dans le traitement des crises de migraine et 1,4 % de cas dans la prophylaxie des crises de migraine. Chez moins de 1% de patient sous rimegépant, sont

survenues des réactions d'hypersensibilité comprenant dyspnée et rash sévère. Comme pour molécules citées plus haut, les données de sécurité disponibles doivent, dans les années à venir, continuer à être récoltées afin de s'assurer des effets sur le long terme de l'utilisation de ce médicament (79).

On peut noter que la prise de ce gépant, chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, est un véritable atout dans l'arsenal thérapeutique des anti-CGRP. En effet, les données d'utilisation étant trop récentes, les anticorps anti-CGRP et les gépants ne sont pas recommandés chez la femme enceinte. Les anticorps anti-CGRP sont actifs plusieurs mois après l'injection, alors que le gépant est éliminé en totalité au bout d'une semaine. Les femmes souhaitant un enfant, pourraient donc utiliser le VYDURA® et l'arrêter une semaine avant le désir de conception.

#### Un lancement sans remboursement ? (80)

Le laboratoire Pfizer a communiqué son choix de mettre à disposition cette nouvelle option thérapeutique même sans remboursement afin de donner la possibilité aux patients se retrouvant démunis d'avoir un nouveau traitement. A terme, le but du laboratoire est la prise en charge par la sécurité sociale du VYDURA®. Comme pour les quatre spécialités citées plus haut les médecins référents dans les pôles de neurologie et de gestion de la douleur, ainsi que les associations de patients, luttent pour faire inscrire ce médicament au tableau des médicaments remboursés.

#### ▪ Les autres « gépants »

Bien qu'en France seule la spécialité VYDURA® soit commercialisée, des spécialités sont déjà commercialisées en Amérique du Nord et d'autres devraient arriver en France dans l'année en cours notamment l'atogépant (AQUIPTA®).

##### ○ *L'atogépant (AQUIPTA®)*

L'atogépant (AQUIPTA®) possède une AMM européenne valide dans toute l'UE depuis le 11/08/2023. Pour le moment, la spécialité n'est pas encore commercialisée en France. La HAS a émis un avis favorable au remboursement du médicament dans l'indication suivante uniquement « traitement préventif de la migraine chez les patients adultes atteints de

migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire établie, avec antécédent récent (< 6 mois) de syndrome coronarien aigu ou AVC/AIT, ou HTA) ».

Néanmoins les négociations concernant le prix du médicament sont encore en cours, à l'heure où j'écris cette thèse, entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et le laboratoire AbbVie afin de trouver un compromis équitable. Il est important de savoir que la Commission de la Transparence (CT) de la HAS ne rend qu'un avis le gouvernement français est libre de suivre ou non (84).

*NB : aux Etats-Unis, la molécule est commercialisée sous le nom de QUIPTA® depuis septembre 2021 et a déjà été prescrit à plus de 200 000 personnes. (85)(86)*

○ *L'ubrogéant (UBRELVY®) (87) (88)*

Actuellement la molécule est disponible aux Etats-Unis et au Canada sous le nom de spécialité UBRELVY® et appartient au laboratoire AbbVie. Il est le premier traitement par la technologie des anti-CGRP approuvé par la FDA pour le traitement aigu des crises de migraine chez l'adulte. Depuis son approbation en décembre 2019, UBRELVY® a été prescrit à près de 800 000 patients. Il peut être utilisé chez les patients dans tout le spectre de la migraine et indépendamment des autres traitements (aigus ou préventifs) qu'ils peuvent suivre ou avoir essayés. UBRELVY® se présente sous la forme de comprimés de 50 ou 100 mg d'ubrogéant. Les données de sécurité du médicament sont rassurantes et les effets indésirables rapportés les plus fréquents sont les nausées (2-4%) et la somnolence (2-3%). Pour le moment, aucune démarche administrative est en cours dans l'Union Européenne concernant ce médicament (89).

○ *Le zavegéant (ZAVZPRET®) (91)(92)(93)*

Actuellement la molécule est disponible uniquement aux Etats-Unis. Le laboratoire Pfizer a obtenu l'autorisation de la FDA en mars 2023 et commercialise la molécule sous le nom de ZAVZPRET® depuis juillet 2023. C'est le premier et le seul spray nasal antagoniste des récepteurs du CGRP dans l'indication de la migraine aiguë chez l'adulte. Les études cliniques de phase III ont pu prouver la supériorité du spray versus placebo et ont donné des résultats encourageant pour une prise en charge rapide de la douleur dans la crise migraineuse (avec un



soulagement de la douleur dès 30 minutes, parfois 15 minutes, après l'administration du traitement). On peut aussi notifier que la prise par voie nasale permet d'échapper aux nausées et vomissements accompagnant certaines migraines. Comme pour l'ubrogéant aucune procédure est en cours dans l'UE.

## **2. Stratégie thérapeutique de la crise migraineuse**

### **2.1. Stratégie « pas à pas »**

#### **a. Au sein de la même crise**

Il s'agit ici de la prescription d'un traitement non spécifique, type AINS ou aspirine, en première intention puis en cas d'échec de la prescription d'un triptan (94).

#### **b. De crises en crise**

Ici, comme précédemment, en première intention est prescrit un traitement de crise non-spécifique puis est utilisé un triptan en cas d'échec. Néanmoins l'utilisation du triptan se fait après avoir évalué le succès ou non du traitement non-spécifique sur trois crises successives. Plus simplement, si sur 2 crises sur 3, celles-ci sont soulagées par le traitement non-spécifique alors celui-ci est gardé en première intention le cas contraire le triptan est utilisé en première intention (94).

### **2.2. Stratégie stratifiée**

Ici, une strate est posée entre les crises avec impact fonctionnel peu sévère et celles avec un retentissement sévère. Dans la première catégorie, un traitement non spécifique en première intention est prescrit au patient, dans la seconde un triptan est prescrit en première intention (94). Le retentissement est évalué ici par l'échelle MIDAS.

### **2.3. Stratégie combinée**

Les recommandations officielles de la HAS ont opté pour la stratégie « pas à pas » au sein de la crise en conseillant la co-prescription d'un AINS et d'un triptan. Le patient migraineux peut utiliser le triptan si, une à deux heures, après la prise de l'AINS il n'a pas été soulagé. Néanmoins si l'AINS n'est pas bien toléré et/ou le triptan est nécessaire dans 2 crises sur 3, le

patient doit utiliser le triptan en première intention. La précocité de la prise du médicament est très importante dans cette stratégie.

La stratégie dite combinée repose après avoir utilisé le questionnaire d'optimisation du traitement de la migraine (M-TOQ) (Annexe 5) à choisir une ou plusieurs des stratégies décrites plus hauts et à les combiner. Soit en associant les prises d'AINS et de triptan, soit en augmentant les posologies quand cela est possible, soit en changeant de voie d'administration, en changeant de molécule de crise. Tout cela fait sous l'égide du médecin et avec une bonne participation du patient.

### **3. Stratégie de mise en place du traitement de fond**

La stratégie de mise en place du traitement de fond repose sur l'impact fonctionnel du nombre de crise de migraine dans la vie du patient. Le traitement prophylactique est mis en place lorsque le patient présente au moins 3 à 4 crises par mois et cela même si celles-ci sont soulagées par les traitements de crise. L'objectif principal de celui-ci est bien évidemment la réduction des crises de migraine, de leur sévérité et d'améliorer la réponse au traitement de crise.

Le choix de la molécule se fait en considérant la balance bénéfique/risque et l'existante d'une AMM, toujours de manière individuelle par rapport au patient soigné. En première intention les molécules privilégiées sont le propranolol et le métoprolol, en cas d'intolérance ou de contre-indication, la molécule à privilégier est le topiramate. En deuxième intention les molécules choisies sont le pizotifène, l'oxétorone et l'amitriptyline. Enfin, en troisième intention, en cas d'échec ou de contre-indication, la flunarizine sera sélectionnée.

Le traitement prophylactique est débuté en monothérapie à dose la plus faible efficace puis progressivement croissante afin d'obtenir une posologie efficace.

Le traitement est jugé efficace lorsqu'il réduit de 50 % la fréquence des crises. Son efficacité est aussi jugée sur la diminution de la consommation des traitements de crises, de l'intensité et de la durée de celles-ci. En cas d'échec la posologie peut être changée ou bien la molécule changée. En cas de succès le traitement est poursuivi pendant 6 mois à 1 an puis diminué avant d'être arrêté. Néanmoins celui sera repris si la fréquence et le retentissement des crises redevient trop grave (94).

Quelle place dans stratégie thérapeutique pour les anticorps anti-CGRP ?

Les recommandations proposent l'utilisation d'un traitement par anticorps monoclonal ciblant la voie du CGRP chez les patients présentant au moins 8 jours de migraine par mois et avec au moins deux échecs avec les traitements préventifs habituels.

## **PARTIE 3 : Le pharmacien d'officine, parcours de soin des patients migraineux et nouvelles thérapies médicamenteuses**

### **1. Le rôle du pharmacien d'officine**

Le pharmacien d'officine est un acteur primordial dans le domaine de la santé publique. En France, son activité est encadrée par différents textes de lois du Code de la Santé Publique (CSP). Conformément à l'article R. 4235-48, sa mission principale est d'assurer la dispensation du médicament et ses conseils associés. Néanmoins, le pharmacien n'est actuellement plus seulement un expert du médicament c'est également un acteur essentiel dans la prévention, le suivi et la prise en charge du patient et de ces pathologies associées.

L'article L.5125-1-1 A du CSP précise les missions étendues des pharmaciens d'officine. Ces derniers contribuent aux soins de premier recours (éducation pour la santé, prévention, dépistage). Ils peuvent dans ce cadre effectuer certaines vaccinations et participent à l'éducation thérapeutique du patient (ETP) et aux actions d'accompagnement de celui-ci.

Ce faisant, le pharmacien dispose de nombreux avantages dans l'emploi à l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient. On peut citer pour atouts majeurs : le large maillage territorial officinal, on compte 20 318 officines en France métropolitaine en 2021 (données issues du rapport « démographie des pharmaciens » de l'ordre national des pharmaciens, 2022), leur disponibilité (amplitude horaire étendue), leurs connaissances globales à la fois scientifique et du patient. Le pharmacien officinal est un acteur et un expert de la santé de proximité.

L'évolution du rôle du pharmacien d'officine a permis de formaliser dans le cadre de la convention nationale pharmaceutique, un accompagnement thérapeutique personnalisé au patient. Celui-ci s'effectue sous la forme d'entretiens pharmaceutiques à destination des patients sous anticoagulants oraux, des patients asthmatiques traités par corticoïdes inhalés, des patients polymédiqués ainsi que les patients sous anticancéreux oraux. Il est important de noter que les programmes d'ETP fonctionnent uniquement s'il s'agit d'une pathologie chronique avec un traitement établi pour « une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à 6 mois » et si le pharmacien d'officine a suivi une formation d'une durée minimale de quarante heures d'enseignements théorique et pratique.

## 2. Questionnaire « patient migraineux à l'officine »

### 2.1. Objectif

Définir le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de la prise en charge des patients migraineux traités par nouvelles thérapies disponibles dans cette indication.

### 2.2. Matériels et méthodes

L'élaboration du questionnaire a été réalisé en prenant en compte les contraintes liées à l'exercice du comptoir. Celui-ci a été construit court et rapide pour que les questions puissent être intégrées au suivi habituel du patient en officine (*annexe 8*).

Le questionnaire se compose de trois parties :

- Première partie : état des lieux des données de santé du patient face à sa maladie
- Deuxième partie : connaissances des nouvelles thérapeutiques médicamenteuses par les patients
- Troisième partie : place du pharmacien dans leur prise en charge

*NB : par nouvelles thérapeutiques, il s'agit ici uniquement des injections d'anticorps monoclonaux. En effet au moment de la réalisation de ce questionnaire le Vyndura® n'était pas encore commercialisé.*

### 2.3. Recrutement et diffusion

Le recueil de données a été effectué du 1 Mars 2023 au 30 Mars 2023 dans une pharmacie du 15<sup>e</sup> arrondissement de Paris. Il s'agit d'une officine de taille moyenne (450 patients journaliers), située dans un quartier dense de la capitale et dont la patientèle est représentative de la population (famille, ménages, étudiants, actifs et retraités).

Sur une période d'un mois, le nombre de patients requis a été fixé à 20 patients de manière arbitraire. Le questionnaire a été proposé sur la base du volontariat aux patients traités pour une migraine lors de la dispensation de toute ordonnance à cette indication au comptoir.

### 2.4. Résultats

A la question une, 90% des personnes interrogées souffraient de migraine depuis plus de 5 ans.

95% des patients avaient au moins un médicament de crise prescrit dans leur affection. Ci-dessous est représentée par des graphiques la place de l'utilisation des triptans dans la crise migraineuse.

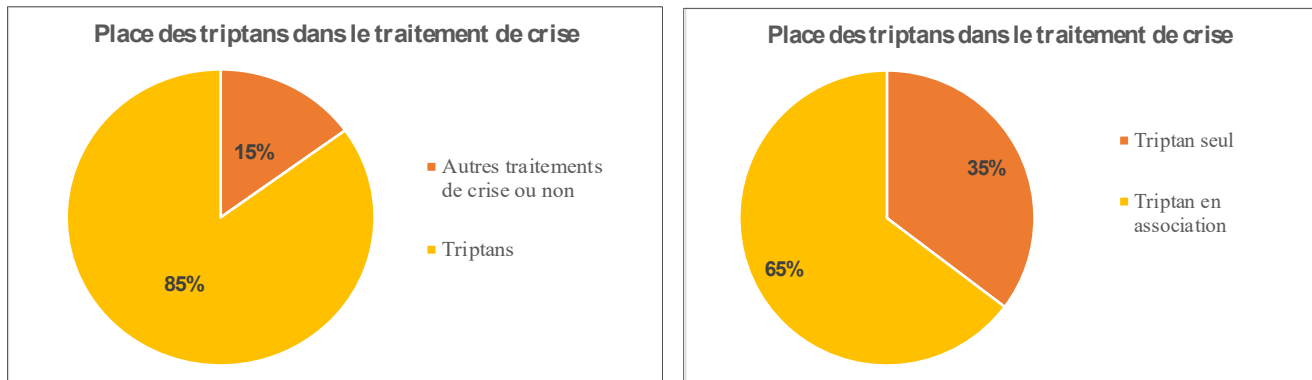


Figure 3 et 4 : Graphiques présentant la place des triptans dans le traitement de crise de la migraine

*Source : Résultats du questionnaire-comptoir, Laura Ollivier 2024*

Dans le cas de l'association triptan plus un seul autre médicament de crise. Il s'agissait dans 45% de prescription d'AINS, 33% d'antalgiques et 22% d'antalgiques opioïdes.

Dans le cas de l'association triptan plus deux autres médicaments de crise. Il s'agissait dans 50% des cas de la co-prescription AINS/antalgiques opioïdes/triptans et dans l'autre moitié de la co-prescription AINS/antalgiques simples/triptans.

Dans la part des répondants, 60% des individus avaient un traitement de fond. Ci-dessous les différentes classes médicamenteuses utilisées par les patients sous traitements de fond.

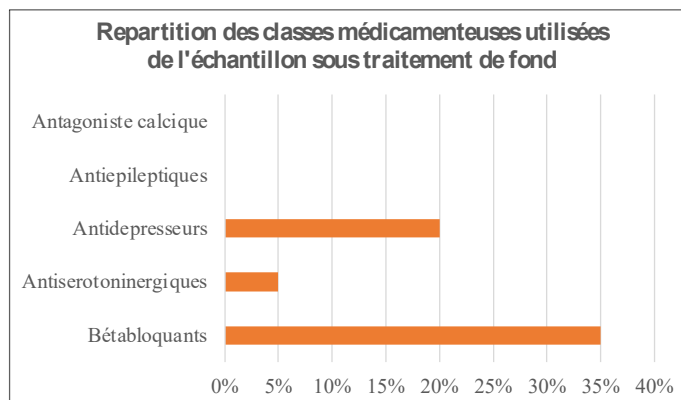


Figure 5 : Graphique présentant la répartition des classes médicamenteuses utilisées dans l'échantillon sous traitement fond

*Source : Résultats du questionnaire-comptoir, Laura Ollivier 2024*

Plus de la moitié de notre échantillon se disait soulagé par leur traitement, 55% des individus remplissant au moins un des deux critères de références sur la diminution du nombre de crises migraineuses. Même si plus de la moitié des répondants estime être soulagé, ce chiffre tend à diminuer dans la population sous traitement de fond (cf. *graphique* ci-dessous).

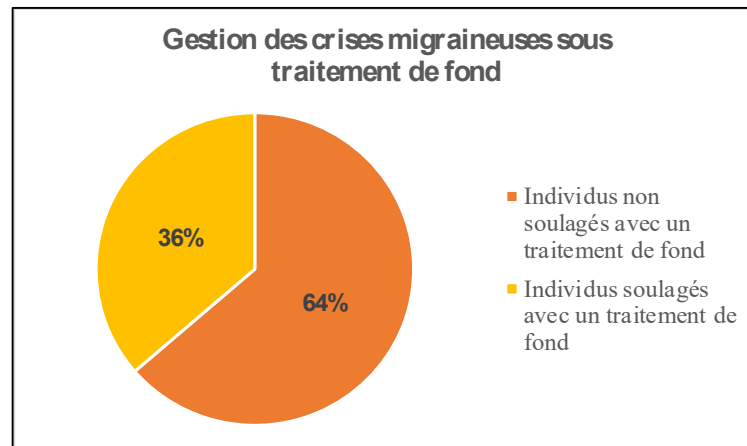


Figure 6 : Graphique présentant la répartition des individus soulagés ou non par un des traitements de fond de la migraine

*Source : Résultats du questionnaire-comptoir, Laura Ollivier 2024*

C'est cette proportion de patients qui va nous intéresser particulièrement dans les questions 5) et 6) de notre questionnaire. Chez les sujets en orange sur graphique :

- Les résultats montrent que l'ensemble de ces patients a, au moins, un traitement de crise associé, 20% en ont 1 et 80% en ont 2. Néanmoins, aucun d'entre eux n'en a 3.
- 71% d'entre eux n'avaient jamais entendu parler des injections d'anticorps monoclonaux dans l'indication du traitement de la migraine. Dans l'échantillon global, 80% des individus n'avait pas connaissance de l'existence des anticorps.

Parmi ces patients-là, à la dernière question de notre enquête, plus de 85% d'entre eux pensaient que le pharmacien avait un rôle à jouer dans le suivi de leur maladie et de leurs traitements. Dans l'échantillon global, la même proportion était retrouvée à la question 6.

## 2.5. Discussion

L'atteinte de la migraine chez les patients de notre échantillon paraît rentrer dans la définition d'une pathologie chronique (« Une maladie chronique est une maladie de longue durée, évolutive, avec un retentissement sur la vie quotidienne. » ministère de la santé). L'utilisation des triptans dans notre échantillon semble être en accord avec la stratégie officielle dite

« combinée ». En effet, les recommandations officielles de la HAS sont articulées autour de la stratégie « pas à pas » au cours d'une crise par la co-prescription d'un AINS et d'un triptan. (cf. partie 2). Les résultats nous révèlent aussi, que bien que la prescription d'antalgiques opioïdes ne soit pas recommandée 20% des répondants s'en voient prescrit par leur médecin.

Comme dans la question précédente, la stratégie officielle de la HAS dans la mise en place d'un traitement de fond semble être respectée. En effet, en première intention, les molécules privilégiées sont le propranolol et le métoprolol ou les bêtabloquants. En deuxième intention, les molécules recommandées sont le pizotifène, l'oxétorone et l'amitriptyline c'est-à-dire la famille des antisérotoninergiques et des antidépresseurs.

Dans le groupe d'individus ne se sentant pas soulagés sous traitement de fond une grande majorité, 71% d'entre eux, disent ne pas avoir connaissance des nouvelles thérapies disponibles dans l'indication de la migraine. Cela peut signifier plusieurs choses, le patient n'est pas suivi par un médecin spécialiste et c'est le médecin généraliste qui a initié les traitements, mais avec une expertise limitée sur la pathologie et les traitements associés, incluant les thérapeutiques innovantes. Pour rappel le médecin généraliste ne peut pas initier ces traitements. Une autre possibilité, est que le patient a eu son traitement initié par le spécialiste puis renouvelé par le médecin généraliste sans réaliser d'anamnèse médicale sur leur tolérance au traitement.

On observe ici que ce même groupe d'individus se retrouvent dans une impasse thérapeutique avec une pathologie nécessitant à minima deux médicaments différents dont un à prendre quotidiennement et qui ne fonctionne pas pour autant.

Pour les patients connaissant l'existence des anticorps monoclonaux dans l'indication de la migraine et ne se sentant pas soulagé par leur traitement, soit 29% d'entre eux, la non-prescription des nouvelles thérapies disponibles peut avoir plusieurs explications :

- Contre-indication formelles à l'usage de ces thérapeutiques
- Non utilisation de toutes les lignes de traitements de fond avant d'utiliser cette classe de médicament
- Refus de s'injecter un médicament
- Refus du spécialiste de prescrire cette spécialité

Cela atteste bien du caractère invalidant de cette pathologie, car bien que traités, les patients médicamenteusement ne se sentent pas soulagés par leurs traitements et reste incorrectement pris en charge malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières années.



## 2.6. Conclusion et limites sur le questionnaire

A la lumière des réponses de notre questionnaire, le rôle du pharmacien d'officine semble revêtir une importance cruciale dans la prise en charge du patient migraineux et d'autant plus face à l'innovation thérapeutique dans cette indication. En tant que professionnel de santé de première ligne, le pharmacien est souvent le point de contact initial pour le patient souffrant de migraine. L'étude FRAMIG 3 a révélé que 40% des migraineux avaient cessés de consulter pour leur pathologie, dont un tiers après leur première consultation. Cela révèle le caractère essentiel que peut jouer le pharmacien d'officine pour éviter la sortie prématurée du circuit de soin du patient. Son rôle ne se limite pas à la dispensation des médicaments, mais s'étend à une démarche active dans l'éducation et le suivi des patients. Les résultats de ce questionnaire mettent en lumière la proportion de patients, relativement importante, pouvant se retrouver en impasse thérapeutique.

Bien que ces résultats mettent en valeur les enjeux du positionnement du pharmacien, il est important de souligner les limites de ce questionnaire. Il ne s'agissait pas ici d'un questionnaire exhaustif sur leur prise en charge, néanmoins une question sur le médecin réalisant l'ordonnance aurait pu être rajoutée afin d'éviter les extrapolations faites dans la partie précédente. Le lieu de réalisation est une limite importante de notre questionnaire. En effet, la population parisienne est bien desservie en termes d'accès aux soins et de médecins spécialistes. En revanche, les patients vivant en province ont un accès plus restreint aux soins globalement. Il faut aussi prendre en compte les patients qui ne se procurent pas leurs traitements en pharmacie et ceux qui pratiquent le nomadisme médical. Les individus de notre enquête sont donc plus aptes à avoir accès à des traitements dans leur pathologie nécessitant une visite régulière à l'officine pour venir les chercher et donc répondre à notre questionnaire. Dans ce contexte, la limite principale de notre questionnaire-comptoir est la sous-estimation des résultats de l'étude.

Le questionnaire n'a pas une volonté d'être ici représentatif de la population migraineuse ou un document de référence. C'est ici une image à un instant t, un « snapshot », il met en lumière la nécessité de réaliser un outil qualifié soumis au patient au cours de leur prise en charge.

## 2.7. Ouverture

Dans ce questionnaire, 64% des individus avec un traitement de fond se disent non soulagés face aux symptômes liés à la crise migraineuse, alors qu'ils ont moins tous un traitement de crise associé. Parmi ces patients-là, plus de 85% d'entre eux pensent que le pharmacien peut

jouer un rôle dans le suivi de leur maladie et de leurs traitements. On sait que l'automédication est courante dans cette pathologie, 48% des migraineux se traitent par automédication (résultats de l'enquête FRAMIG 1, 1999) en utilisant un médicament non listé à l'officine ou directement donné par un proche. Selon l'étude FRAMIG 3 les attentes principales des patients dans leur affections sont de trouver un médicament efficace (63%), d'être informé sur la maladie (59%), connaître les facteurs déclenchants des crises (49%) et leur origines (44%).

D'après ces données et au vu des résultats de notre enquête-comptoir, il semblerait intéressant de créer un programme d'éducation thérapeutique du patient à l'officine pour la prise en charge de la migraine. Tout d'abord, un tel programme permettrait d'améliorer la compréhension des patients sur la nature de la migraine, ses déclencheurs potentiels, et les différentes options thérapeutiques disponibles. En favorisant l'éducation, les patients seraient équipés d'une « boîte à outils » pour (re)connaître les signes précurseurs de la migraine et adopter des mesures préventives. En impliquant les pharmaciens dans ce processus éducatif, c'est s'assurer que les patients bénéficieraient d'un accompagnement de proximité, pour ainsi renforcer leur adhésion aux traitements et leur capacité à gérer la maladie au quotidien. Pour enfin impacter de manière positive la qualité de vie des patients migraineux.

### **3. L'ETP à l'officine et migraine**

#### **3.1. L'Éducation Thérapeutique du Patient ou ETP**

L'éducation thérapeutique du patient est un processus continu et structuré visant à aider les patients à acquérir ou maintenir des compétences nécessaires pour gérer leur maladie au quotidien, en collaboration avec leur équipe de soins. Elle est définie par la Haute Autorité de Santé en France comme "un processus continu, intégré dans la démarche de soins, prenant en compte l'ensemble des dimensions de la maladie, visant à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique".

L'ETP s'articule matériellement autour de quatre étapes formalisées et obligatoires, qui peuvent varier en fonction des besoins spécifiques des patients et des caractéristiques la maladie concernée (95)(96).

Voici ces étapes :

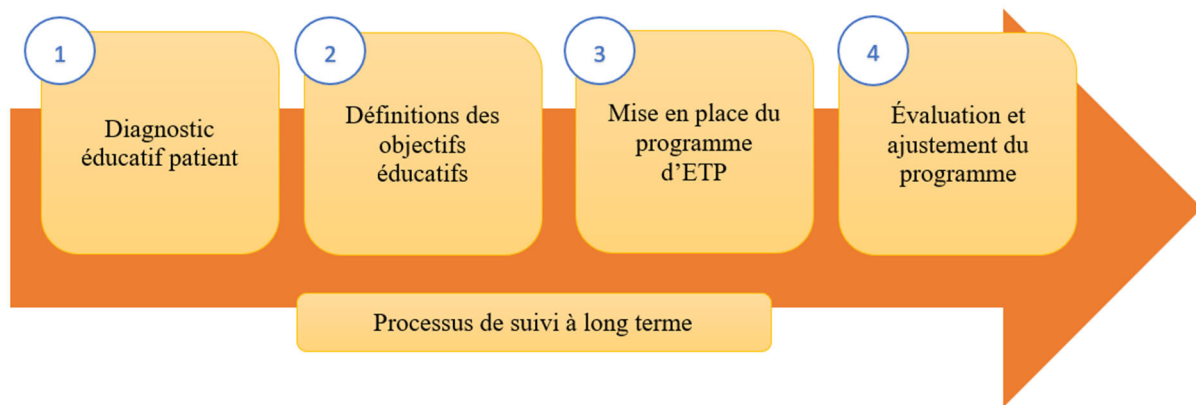


Figure 7 : *Étapes d'un programme d'ETP*

*Source : Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 janvier 2024]. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques.*

*Disponible à : <https://www.has-sante.fr/>*

- **Étape 1 : diagnostic éducatif du patient.** La première étape fondamentale sert à évaluer les besoins spécifiques du patient en termes d'éducation thérapeutique, en tenant compte de son état de santé, de son niveau de compréhension, de ses connaissances et de ses ressources disponibles.
- **Étape 2 : définition des objectifs éducatifs.** Lorsque les besoins du patient ont été identifiés, il est nécessaire que le patient et l'équipe de soin collaborent afin de définir des objectifs éducatifs clairs et mesurables. Ces objectifs peuvent revêtir différents aspects, tels que des compétences d'autosoins ou des compétences d'adaptation face à la maladie.
- **Étape 3 : mise en place du programme d'ETP.** En se basant sur les objectifs éducatifs prédéfinis dans l'étape 2, le programme d'éducation thérapeutique est élaboré. Celui-ci peut comprendre des séances éducatives, des ateliers pratiques avec des supports et/ou outils pédagogiques adaptés. Il est conçu afin de répondre aux besoins spécifiques du patient pour favoriser son autonomie dans la gestion de sa maladie.
- **Étape 4 : évaluation et ajustement du programme.** Au cours du processus d'ETP, la progression du patient ainsi que l'efficacité du programme seront évaluées régulièrement. La base de cette évaluation permettra d'apporter des ajustements au programme d'éducation thérapeutique pour répondre aux besoins changeants du patient et garantir sa pertinence continue.

L'ETP n'est pas un programme éducatif ponctuel, c'est un processus qui implique un suivi à long terme du patient pour soutenir ses progrès dans la gestion de sa maladie. Cela implique donc des consultations régulières, des rappels éducatifs ou bien des rendez-vous supplémentaires en cas de besoin.

### 3.2. Financement de l'ETP

En France, les programmes d'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) sont financés de plusieurs manières et plusieurs acteurs peuvent intervenir. Il s'agit principalement de fond public. L'assurance maladie finance en partie les programmes d'ETP, les autorités sanitaires régionales ou nationales, telles que les agences régionales de santé (ARS) ou le ministère de la Santé le peuvent aussi (97). Certains hôpitaux allouent une partie de leur budget pour soutenir la mise en place de programme d'ETP s'ils sont dispensés au sein de leurs structures. Dans certains cas des partenariats sont établis avec l'industrie pharmaceutique pour financer de tels programmes. L'ensemble des modalités de financement sont variables. Les professionnels de la santé et les organismes intéressés par la mise en place de programme d'ETP doivent souvent mobiliser différentes sources de financement pour assurer leur pérennité.

### 3.3. Avantages et inconvénients pour le pharmacien officinal

La mise en place de programmes d'ETP peut apporter plusieurs avantages aux pharmaciens. Ils permettent d'améliorer la relation patient-pharmacien, en renforçant une relation plus étroite et de confiance avec les patients le pharmacien va aider le patient à mieux comprendre son traitement et sa pathologie. Le pharmacien joue un rôle actif dans la prise en charge global du patient et valorise son expertise d'acteur de santé à part entière. La mise en place de programmes d'ETP peut permettre aux pharmacies de diversifier leurs services et de proposer des prestations complémentaires à la délivrance des médicaments.

Il est important de noter que la mise en place et la gestion de programmes d'ETP exigent un investissement en temps et en ressources important de la part du pharmacien, notamment en termes de formation, de coordination et de suivi des patients. Leur mise en place est soumise à des contraintes administratives et réglementaires, constituant une charge de travail supplémentaire. La complexité des pathologies traitées qui nécessitent un suivi médical plus étroit ou une expertise spécifique peut limiter la capacité du pharmacien à intervenir de manière

autonome. Une collaboration étroite avec d'autres professionnels est nécessaire au bon déroulement pratique de tels programmes

La mise en place de programmes d'ETP offre des avantages aux pharmaciens, mais comporte également des défis essentiels à relever afin de recentrer les soins sur le patient et les aider à vivre au mieux avec leur pathologie.

#### 3.4. Proposition d'un programme d'ETP à l'officine dans la prise en charge du patient migraineux

Voici un exemple de programme d'éducation thérapeutique du patient pour les patients migraineux mettant en lumière le rôle du pharmacien d'officine à chaque étape.

*NB : celui-ci n'est validé par aucun expert, ni aucune instance en vigueur, n'a pas été expérimenté en officine et sert seulement à illustrer les propos de ma thèse.)*

##### ❖ **Étape 1 : Sensibiliser et comprendre la migraine**

**Objectif :** donner aux patients des informations détaillées sur la migraine, sa physiopathologie, ses symptômes et son impact dans la vie quotidienne.

- Le pharmacien d'officine peut organiser des séances d'information dans la pharmacie seul ou en collaboration avec des professionnels de la santé pour sensibiliser les patients à la migraine.
- Il peut distribuer des brochures informatives ou des supports visuels tels que des schémas explicatifs et des vidéos pour illustrer les points clés sur la migraine, ses symptômes et les options de traitement possibles, en utilisant des ressources validées et approuvées.
- Le pharmacien peut répondre aux questions des patients sur la migraine, les orienter vers des ressources fiables et les encourager à consulter un professionnel de la santé pour un diagnostic et une prise en charge appropriés.

## ❖ **Étape 2 : Acquérir les compétences d'auto-gestion**

**Objectif :** enseigner aux patients des stratégies pratiques pour gérer et prévenir les crises de migraine, ainsi que pour améliorer leur qualité de vie.

- Le pharmacien peut élaborer un plan de gestion de la crise migraineuse, comprenant l'utilisation appropriée des médicaments et des mesures non-médicamenteuses. Il fournit des conseils sur la prise médicamenteuse en donnant l'ordre des traitements à prendre, leur bon usage et leurs limites. Et communique des informations sur l'importance d'un mode de vie sain comme l'alimentation équilibrée, la gestion du stress et l'exercice physique, pour réduire la fréquence et la gravité des migraines.
- Il peut aussi former le patient à identifier les déclencheurs personnels de la migraine et les stratégies à adopter afin de les éviter.

## ❖ **Étape 3 : renforcer les compétences de communication et l'adhésion au traitement**

**Objectif :** aider les patients à communiquer efficacement avec l'équipe de soin et fidéliser la prise de leur traitement.

- Le pharmacien peut encourager les patients à tenir un « journal de migraine » pour suivre les symptômes, les déclencheurs, la prise du traitement et son efficacité. Celui-ci constituera un support facilitant la discussion avec le médecin.
- Pour chaque médicament prescrit, le pharmacien établit un tableau avec les posologies, les horaires de prises, les éventuels effets secondaires possibles et les signes de surconsommation. Avec des rappels sur l'importance de suivre les recommandations du traitement et de la participation aux suivis médicaux afin de pouvoir changer et adapter rapidement leur traitement en cas d'inconfort.

#### ❖ **Étape 4 : consolider les acquis et soutenir l'autonomie du patient**

**Objectif :** favoriser l'autonomie des patients dans la gestion de leur migraine et encourager le maintien des compétences acquises tout au long du processus.

- Le pharmacien peut proposer des séances de suivi régulières en groupe au sein de l'officine. Cela afin de favoriser l'échange sur la progression personnel et donner la possibilité au patient de s'échanger des conseils, de répondre à leurs questions et de les soutenir dans leur démarche d'autogestion.
- Il peut aussi recommander des ressources supplémentaires, comme des applications mobiles de suivi de la migraine ou des groupes de soutien en ligne. Toujours dans le but de maintenir la motivation du patient et son engagement à long terme.
- Le pharmacien peut collaborer avec d'autres professionnels de santé, qu'il aura contacté en amont, afin d'assurer une prise en charge globale et coordonnée des patients migraineux. Les informations du patient seront collectées et échangées entre ces différents professionnels facilitant leur échange et permettant un suivi en temps réel du patient dans sa pathologie.

Ce programme d'éducation thérapeutique permet d'illustrer la participation active qu'a à jouer le pharmacien d'officine. En exploitant son rôle de professionnel de santé de proximité le pharmacien officinal peut fournir un soutien personnalisé et des conseils pratiques ainsi que des ressources pertinentes aux patients migraineux.

## Conclusion

La migraine fait face à un double défi ; c'est à la fois une pathologie sous-diagnostiquée et sous-médicalisée. Et si on ajoute à cela sa prévalence chez les femmes, on se confronte ainsi à la dure réalité d'un manque significatif de sensibilisation et de connaissance, tant de la part des professionnels de la santé que du grand public, souvent enclins à minimiser ses impacts.

Les dernières avancées thérapeutiques liées à la technologie anti-CGRP ont ouvert de nouvelles perspectives dans la prise en charge de la migraine. Mais ce qui aurait dû être une nouvelle ère thérapeutique, pour les patients réfractaires au traitement déjà existant, n'est en réalité, qu'un manque de considération de la part des institutions sur la gravité de cette maladie. En effet, la non-prise en charge financière de ces traitements en France constitue un obstacle, non négligeable, à l'accès optimal des patients à ces thérapies innovantes. Cette réalité appelle à une réflexion approfondie sur les politiques de remboursement, avec pour objectif d'assurer une équité d'accès à des traitements de pointe pour tous les patients migraineux.

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine se révèle être un acteur essentiel du parcours de soin du patient migraineux. On comprend que son rôle s'étend bien au-delà de la simple dispensation de médicaments. Il englobe à la fois la sensibilisation à la maladie, l'éducation thérapeutique du patient et son suivi régulier. La création et la mise en place de programmes d'ETP au sein des pharmacies pourraient représenter un avantage majeur dans la pathologie migraineuse. Ils joueraient un rôle stratégique dans la prise en charge médicale en permettant d'améliorer la compréhension de la maladie, l'optimisation de l'observance thérapeutique et le renforcement de l'autonomie du patient dans la gestion quotidienne de sa migraine.

La migraine est une pathologie qui requiert une approche multidimensionnelle. Ainsi, il est essentiel d'intégrer des traitements innovants, de revoir les politiques de remboursement, et d'impliquer activement les pharmaciens dans la sensibilisation et la prise en charge des patients pour améliorer la qualité de vie des personnes affectées par cette pathologie complexe.



## Bibliographie

- (1) Gobel H. ICHD-3. [cité 13 avr 2023]. The International Classification of Headache Disorders. Disponible à: <https://ichd-3.org/>
- (2) Migraine : facteurs déclenchants et symptômes [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible à: <https://www.ameli.fr/rhone/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution>
- (3) Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 93-94 p. (ABREGES).
- (4) Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2016 [cité 10 mai 2023]. Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face. Disponible à: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/migraine-nevralgie-du-trijumeau-algies-face>
- (5) Migraine and Probable Migraine — Results of FRAMIG 3, a French Nationwide Survey Carried out According to the 2004 IHS Classification [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible à: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1111/j.1468-2982.2005.00977.x>
- (6) Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 16-21 p. (ABREGES).
- (7) Stovner, L.J., Andree, C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 11, 289–299 (2010). <https://doi-org.docelec.univ-lyon1.fr/10.1007/s10194-010-0217-0>
- (8) Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world’s causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. déc 2020;21(1):1-4.
- (9) Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE, Garber WH, Batenhorst A, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. déc 2003;12(8):963-74.
- (10) Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 22 sept 1999;53(5):988-94.
- (11) Magnoux E, Freeman MA, Zlotnik G. MIDAS and HIT-6 French translation: reliability and correlation between tests. *Cephalalgia*. janv 2008;28(1):26-34.
- (12) Richard A, Henry P, Chazot G, Massiou H, Tison S, Marconnet R, et al. [Quality of life and migraine. Validation of the QVM questionnaire in hospital consultation and in general medicine]. *Thérapie*. 1993;48(2):89-96.
- (13) Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S, Tilden D. PND54 Quality of Life Impairment, Disability, and Economic Burden Associated with Chronic Daily Headache

Focussing on Chronic Migraine With or Without Medication Overuse: A Systematic Review. *Value in Health*. 1 nov 2011;14(7):A327.

- (14) Radat F, Swendsen J. Psychiatric Comorbidity in Migraine: A Review. *Cephalalgia*. 1 mars 2005;25(3):165-78.
- (15) Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide. *Cephalalgia*. 1 mars 2007;27(3):193-210.
- (16) Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. juill 2012;13(5):361-78.
- (17) Novartis France [Internet]. [cité 3 mars 2023]. Migraine sévère : des répercussions importantes dans la vie professionnelle. Disponible à: <https://www.novartis.com/fr-fr/actualites/communiqués-de-presse/migraine-severe-des-repercussions-importantes-dans-la-vie-professionnelle>
- (18) Novartis France [Internet]. [cité 3 mars 2023]. La migraine : une maladie parfois handicapante et coûteuse. Disponible à: <https://www.novartis.com/fr-fr/actualites/communiqués-de-presse/la-migraine-une-maladie-parfois-handicapante-et-couteuse>
- (19) Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. *Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons*. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 37-38 p. (ABREGES).
- (20) De Vries B, Frants RR, Ferrari MD, Van Den Maagdenberg AMJM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet*. juill 2009;126(1):115-32.
- (21) Chalmer MA, Rasmussen AH, Consortium IHG, Team 23andme Research, Kogelman LJA, Olesen J, et al. Chronic migraine: Genetics or environment? *European Journal of Neurology*. 2021;28(5):1726-36.
- (22) Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain*. déc 2019;20(1):1-20.
- (23) Sacks O. *Migraine: the Evolution of a Common Disorder*. University of California Press; 1970. 300 p.
- (24) Demarquay G, Montavont A. Migraine et épilepsie: symptômes cliniques communs, comorbidité et mécanismes physiopathologiques. *Douleur analg*. 1 sept 2010;23(3):159-65.
- (25) Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rcbf in classic migraine - Olesen - 1981 - *Annals of Neurology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible à: <https://onlinelibrary-wiley-com.docelec.univ-lyon1.fr/doi/abs/10.1002/ana.410090406>

- (26) Géraud G, Donnet A. Migraine et hypothalamus. *Revue Neurologique*. 1 mai 2013;169(5):372-9.
- (27) Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. *Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons*. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 39 p. (ABREGES).
- (28) Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing [Internet]. [cité 14 févr 2024]. Disponible à: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physrev.00034.2015>
- (29) Substances Acide acétylsalicylique - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 14 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (30) Substances Paracétamol - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 14 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (31) Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults - Derry, S - 2013 | Cochrane Library [Internet]. [cité 14 févr 2024]. Disponible à: <https://www-cochranelibrary-com>.
- (32) Opiacés faibles [Internet]. [cité 4 avril 2023]. Disponible à: <https://pharmacomedicale.org>
- (33) Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *The Lancet Neurology*. 1 août 2004;3(8):475-83.
- (34) Anti-inflammatoires non-stéroïdiens [Internet]. [cité 4 avril 2023]. Disponible à: <https://pharmacomedicale.org>
- (35) Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis | Pain Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 4 avril 2023]. Disponible à: <https://jamanetwork-com.docelec.univ-lyon1.fr/journals/jama/article-abstract/2781052>
- (36) Substances Ibuprofène - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 5 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (37) TOPREC 25 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 4 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (38) PROFEMIGR 150 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 4 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (39) Substances Naproxène - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 avril 2024]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (40) Substances Diclofénac - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 avril 2024]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.

- (41) Donnet A, Demarquay G, Ducros A. Recommandations 2021 pour le diagnostic et la prise en charge de la migraine chez l'adulte : traitement des crises. La Presse Médicale Formation. 1 nov 2022;3(5):404-11.
- (42) Triptans [Internet]. [cité 8 avril 2023]. Disponible à: <https://pharmacomedicale.org/>
- (43) Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2015;55(S4):221-35.
- (44) Leroux E, Buchanan A, Lombard L, Loo LS, Bridge D, Rousseau B, et al. Evaluation of Patients with Insufficient Efficacy and/or Tolerability to Triptans for the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Literature Review. Adv Ther. 1 déc 2020;37(12):4765-96.
- (45) Sex Differences in Response to Triptans | Neurology [Internet]. [cité 9 avril 2023]. Disponible à: <https://www-neurology-org>.
- (46) Triptan nonresponders: Do they exist and who are they? - Michele Viana, Armando A Genazzani, Salvatore Terrazzino, Giuseppe Nappi, Peter J Goadsby, 2013 [Internet]. [cité 11 avril 2023]. Disponible à: <https://journals-sagepub-com>.
- (47) Dérivés de l'ergot de seigle [Internet]. [cité 14 avril 2023]. Disponible à: <https://pharmacomedicale.org/>
- (48) GYNERGENE CAFEINE cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 14 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (49) DIERGOSPRAY 4 mg/ml sol p pulv nasal - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 14 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (50) Ducros A, de Gaalon S, Roos C, Donnet A, Giraud P, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. Revue Neurologique. 1 sept 2021;177(7):734-52.
- (51) Mawet DJ. [www.edimark.fr/webtv/fiche-patient-migraine](http://www.edimark.fr/webtv/fiche-patient-migraine).
- (52) Masson E. EM-Consulte. [cité 17 avril 2023]. Céphalées induites par abus des traitements symptomatiques antalgiques et antimigraineux. Disponible à: <https://www.em-consulte.com/article/104021/cephalees-induites-par-abus-des-traitements-sympto>
- (53) Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 160-162 p. (ABREGES).
- (54) Antidépresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 18 avril 2023]. Disponible à: <https://pharmacomedicale.org/>
- (55) Substances Amitriptyline - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.

- (56) EPITOMAX 50 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (57) DEPAKINE 200 mg cp gastrorésis - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 19 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (58) ANSM [Internet]. [cité 19 avril 2024]. Actualité - Le valproate est interdit pendant la grossesse et ne doit plus être prescrit aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf circonstances exceptionnelles) - Communiqué. Disponible à: <https://ansm.sante.fr/actualites/le-valproate-est-interdit-pendant-la-grossesse-et-ne-doit-plus-etre-prescrit-aux-filles-adolescentes-et-femmes-en-age-de-procreer-sauf-circonstances-exceptionnelles-communique>
- (59) NOCERTONE 60 mg cp pellic séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 20 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (60) SANMIGRAN 0,50 mg cp enr - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 20 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (61) SIBELIUM 10 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 20 avril 2023]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (62) Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 93-107 p. (ABREGES).
- (63) Aleci C, Liboni W. Perceptive aspects of visual aura. *Neurol Sci.* 1 déc 2009;30(6):447-52.
- (64) Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 6-16 p. (ABREGES).
- (65) Ducros A. Migraine et algies de la face. *LA REVUE DU PRATICIEN.* 2006;56.
- (66) Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature.* juill 1982;298(5871):240-4.
- (67) Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience.* 25 août 2010;169(2):683-96.
- (68) Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Annals of Neurology.* 1988;23(2):193-6.
- (69) Evidence for a vascular factor in migraine [Internet]. [cité 10 janv 2024]. Disponible à: <https://onlinelibrary-wiley-com.docelec.univ-lyon1.fr/doi/epdf/10.1002/ana.22292>

- (70) Deng H, Li G gai, Nie H, Feng Y yang, Guo G yu, Guo W liang, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine – an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* déc 2020;20(1):1-12.
- (71) AJOVY 225 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (72) EMGALITY 120 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (73) VYEPTI 100 mg sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (74) Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. *Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons*. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 169-171 p. (ABREGES).
- (75) AIMOVIG 140 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 janv 2024]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (76) Le remboursement des traitements anti-CGRP en France - La voix des migraineux [Internet]. 2023 [cité 13 janv 2024]. Disponible à: <https://www.lavoixdesmigraineux.fr/les-traitements-de-la-migraine/le-remboursement-des-traitements-anti-cgrp-en-france/>
- (77) Sénat [Internet]. 2022 [cité 15 janv 2024]. Remboursement des nouveaux médicaments antimigraineux. Disponible à: <https://www.senat.fr/questions/base/2022/qSEQ22070064S.html>
- (78) VYDURA 75 mg lyoph oral - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 janv 2024]. Disponible à: <https://evidal-vidal-fr>.
- (79) Blair HA. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. *CNS Drugs.* 1 mars 2023;37(3):255-65.
- (80) Lelong E. Vydura, rimégé pant [Internet]. *Revue Pharma.* 2023 [cité 15 janv 2024]. Disponible à: <https://www.revuepharma.fr/2023/12/vydura-rimegepant/>
- (81) Comparing the Liver Safety Profiles of 4 Next-Generation CGRP Receptor Antagonists to the Hepatotoxic CGRP Inhibitor Telcagepant Using Quantitative Systems Toxicology Modeling | Toxicological Sciences | Oxford Academic [Internet]. [cité 16 janv 2024]. Disponible à: <https://academic.oup.com/toxsci/article/188/1/108/6584837?login=true>
- (82) Rissardo JP, Caprara ALF. Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review. *Brain Sciences.* déc 2022;12(12):1612.
- (83) Tajti J, Szok D, Csáti A, Vécsei L. The pharmacotherapeutic management of episodic and chronic migraine with gepants. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 24 mai 2023;24(8):947-58.

- (84) Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2 sept 2023;402(10404):775-85.
- (85) AbbVie News Center [Internet]. [cité 15 janv 2024]. U.S. FDA Approves QULIPTA® (atogepant) for Adults With Chronic Migraine. Disponible à: <https://news.abbvie.com/2023-04-17-U-S-FDA-Approves-QULIPTA-R-atogepant-for-Adults-With-Chronic-Migraine>
- (86) QULIPTA® (atogepant) for Migraine Prevention [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Disponible à: <https://www.qulipta.com/>
- (87) Zhang Z, Shu Y, Diao Y, Du Y, Chen L, Liu Y, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist ubrogepant for the treatment of acute migraine. *Medicine (Baltimore)*. 26 févr 2021;100(8):e24741.
- (88) Dodick DW, Goadsby PJ, Schwedt TJ, Lipton RB, Liu C, Lu K, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine attacks during the prodrome: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in the USA. *The Lancet*. 16 déc 2023;402(10419):2307-16.
- (89) How to Treat Migraine with UBRELVY® (ubrogepant) [Internet]. [cité 16 janv 2024]. Disponible à: <https://www.ubrelvy.com/treating-migraine>
- (90) Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine Current Understanding and State of Development. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013;53(8):1230-44.
- (91) ZAVZPRETTM (zavegepant) | Acute Treatment of Migraine | Safety Info [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Disponible à: <https://zavzpret.pfizerpro.com>
- (92) Pfizer's ZAVZPRETTM (zavegepant) Migraine Nasal Spray Receives FDA Approval | Pfizer [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Disponible à: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-zavzprettm-zavegepant-migraine-nasal-spray>
- (93) Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial - *The Lancet Neurology* [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Disponible à: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(22\)00517-8/abstract?ftag=MSFd61514f](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(22)00517-8/abstract?ftag=MSFd61514f)
- (94) Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. *Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons*. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 140-160 p. (ABREGES).
- (95) Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Disponible à: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques)

- (96) 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;4(24):214-21.
- (97) Grange L, Allenet B. Principe et réalisation pratique de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 juin 2013;80(3):146-51.



## Annexes

### Annexe 1 : Échelles génériques et spécifiques utilisées dans la migraine

*Source : Gérard L. QUALITE DE VIE ET IMPACT DE LA MIGRAINE - Michel Lantéri-Minet - John Libbey John Libbey; 2007. 4-5 p.*

|  | Échelles<br>génériques | Échelles<br>spécifiques<br>liées à la santé | Productivité | Composites |
|--|------------------------|---|--------------|------------|
| SF-20  | X                      |   |              |            |
| SF-36  | X                      |   |              |            |
| NPH ( <i>Nottingham Health Profile</i> )                             | X                      |   |              |            |
| EuroQol  | X                      |   |              |            |
| COOP/WONCA   | X                      |   |              |            |
| MSEP ( <i>Minor Symptoms Evaluation Profile</i> )                    | X                      |   |              |            |
| SSAP ( <i>Subjective Symptoms Assessment Profile</i> )               | X                      |   |              |            |
| PGWB ( <i>Psychological General Well-Being</i> )                     | X                      |   |              |            |
| QWB ( <i>Quality of Well-Being Scale</i> )                           | X                      |   |              |            |
| QWB-SA ( <i>Quality of Well-Being Scale Self-Administered</i> )      | X                      |   |              |            |
| HFHDI ( <i>Henry Ford Headache Disability Inventory</i> )            | X                      |   |              |            |
| QVM ( <i>Qualité de vie et migraine</i> )                            |                        | X   |              |            |
| MSQOL ( <i>Migraine Specific Quality Of Life measure</i> )           |                        | X   |              |            |
| MIDAS ( <i>Migraine Disability Assessment</i> )                      |                        |   | X            |            |
| MWPLQ ( <i>Migraine Work and Productivity Loss Questionnaire</i> )   |                        |   | X            |            |
| MBQ ( <i>Migraine Background Questionnaire</i> )                     |                        |   | X            |            |
| MSQ of Life Questionnaire ( <i>Migraine Specific Questionnaire</i> ) |                        |   |              | X          |
| HimQ ( <i>Headache Impact Questionnaire</i> )                        |                        |   |              | X          |
| Brief 24-hour MSQoLQ   |                        |   |              | X          |
| HIT ( <i>Headache Impact Test</i> )-6                                |                        |   |              | X          |

## Annexe 2 : Échelle HIT-6

*Source* : Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. *Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons*. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 144 p. (ABREGES).

| HIT-6  |
|--|
| Lorsque vous avez des maux de tête, la douleur est-elle intense ?  |
| jamais <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> de temps en temps <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> tout le temps <input type="checkbox"/>  |
| Votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes habituelles, y compris les tâches ménagères, le travail, les études ou les activités avec les autres, est-elle limitée à cause de vos maux de tête ?   |
| jamais <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> de temps en temps <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> tout le temps <input type="checkbox"/>  |
| Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous allonger ?  |
| jamais <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> de temps en temps <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> tout le temps <input type="checkbox"/>  |
| 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 ?  |
| jamais <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> de temps en temps <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> tout le temps <input type="checkbox"/>  |
| 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 ?  |
| jamais <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> de temps en temps <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> tout le temps <input type="checkbox"/>  |
| 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 ?  |
| jamais <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> de temps en temps <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> tout le temps <input type="checkbox"/>  |
| Chaque réponse est cotée avec le même score : 6 pour « jamais », 8 pour « rarement », 10 pour « de temps en temps », 11 pour « très souvent » et 13 pour « tout le temps ». Le score global est obtenu par la somme des réponses à chaque question. L'échelle HIT-6 est utilisée au travers de ce score global (variant de 36 à 78). Le traitement de fond de la migraine peut se discuter à partir d'un score de 60 |

### Annexe 3 : Échelle MIDAS

*Source* : Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. *Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 145 p. (ABREGES).*

| <b>MIDAS</b>   |
|--|
| Durant les 3 derniers mois, en raison de vos céphalées/migraines   |
| Combien de jours avez-vous manqué le travail ?   |
| nombre de jours :  |
| Pendant combien d'autres jours avez-vous eu une productivité de travail réduite de plus de 50 % ?  |
| nombre de jours :  |
| Pendant combien de jours n'avez-vous pas pu faire vos activités ménagères habituelles ?  |
| nombre de jours :  |
| Pendant combien d'autres jours votre productivité en tâches ménagères a été réduite de plus de 50 % ?  |
| nombre de jours :  |
| Pendant combien de jours avez-vous manqué à vos activités familiales, sociales ou de loisirs ?   |
| nombre de jours :  |
| Le score global est obtenu par la somme des réponses à chaque question.<br>L'échelle MIDAS est le plus souvent utilisée au travers de 4 grades :<br>I : entre 0 et 5 j ; II : entre 6 et 10 j ; III : entre 11 et 20 j ; IV : supérieur à 20 j.<br>Le traitement de fond de la migraine peut se discuter à partir d'un score de 11, c'est-à-dire à partir du grade III |

#### Annexe 4 : Questionnaire QVM

*Source : Qualité de vie et migraine. Validation du questionnaire QVM en consultation hospitalière et en médecine générale. Thérapie, Richard A, Henry P, Chazot G, 1993.*

- Questionnaire qualité de vie migraine (QVM).

---

**Durant les 3 derniers mois, à quel point votre vie a-t-elle été perturbée :**

1. parce que vos crises de migraine ont été douloureuses ?
2. parce que vos crises de migraine ont duré longtemps ?
3. parce que vos crises de migraine ont été fréquentes ?
4. parce que vous avez eu d'autres troubles dus à la migraine (gêne à la lumière ou au bruit, nausées, vomissements...) ?
5. parce que vous avez dû consulter un médecin pour votre migraine ?
6. parce que vous avez dû éviter certaines choses ou activités à cause de votre migraine (exemple : boire de l'alcool, fumer ou aller dans des lieux enfumés, manger certains aliments, se coucher ou se lever tard, voyager, faire du sport...) ?
7. par le traitement de votre migraine ?
8. par la crainte d'avoir une crise de migraine ?
9. par le sentiment d'être différent des autres à cause de votre migraine ?
10. par le sentiment d'être mal compris à cause de votre migraine ?
11. par un sentiment de tristesse dû à votre migraine ?
12. par une irritabilité due à votre migraine ?
13. par une perte d'énergie, une fatigue dues à votre migraine ?

---

**Durant les 3 derniers mois, à quel point votre migraine a-t-elle perturbé :**

14. votre travail ?
15. vos activités quotidiennes ?
16. vos relations avec votre famille, votre entourage, vos amis ?
17. votre activité sexuelle ?
18. votre sommeil ?
19. votre alimentation ?
20. vos loisirs ?

---

**Modalités de réponses :**

Pas du tout = 1 Un peu = 2 Modérément = 3 Beaucoup = 4 Enormément = 5



Annexe 5 : Auto-questionnaire : comment caractériser votre céphalée ?

Source : Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. *Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 6 p. (ABREGES).*

|   |
|---|
| 1. Depuis quand avez-vous mal à la tête ?<br>Heures <input type="checkbox"/> Jours <input type="checkbox"/> Mois <input type="checkbox"/> Années <input type="checkbox"/><br>Préciser...  |
| 2. En combien de temps s'est installée (ou s'installe) votre douleur ?<br>Secondes <input type="checkbox"/> (brutalement) Minutes <input type="checkbox"/> (rapidement) Heures <input type="checkbox"/> (lentement) Jours <input type="checkbox"/> (très lentement)   |
| 3. Votre mal de tête évolue-t-il par crises ou en continu ?<br>Crises <input type="checkbox"/> Fond douloureux continu <input type="checkbox"/> Les deux à la fois <input type="checkbox"/>   |
| 4. Où siège votre douleur ?<br>Très localisée <input type="checkbox"/> Un côté <input type="checkbox"/> Toute la tête <input type="checkbox"/> Siège fixe <input type="checkbox"/> Siège changeant <input type="checkbox"/><br>Préciser sur le dessin...  |
| 5. Quelle est la durée de vos crises ?<br>Secondes <input type="checkbox"/> Minutes <input type="checkbox"/> Heures <input type="checkbox"/> Jours <input type="checkbox"/><br>Préciser...  |
| 6. Quelle est la fréquence de vos crises ?<br>Quotidienne <input type="checkbox"/> Hebdomadaire <input type="checkbox"/> Mensuelle <input type="checkbox"/> Irrégulière <input type="checkbox"/><br>Préciser...   |
| 7. À quoi ressemble votre douleur ? (plusieurs réponses possibles)<br>Ça tape <input type="checkbox"/> Ça serre <input type="checkbox"/> Ça pèse <input type="checkbox"/> Ça brûle <input type="checkbox"/> Ça broie <input type="checkbox"/> Comme un coup de poignard <input type="checkbox"/><br>Comme une décharge électrique <input type="checkbox"/>  |
| 8. Quelle peut être au pire l'intensité de votre douleur ?<br>Légère <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère <input type="checkbox"/> Très sévère <input type="checkbox"/><br>Indiquez avec un trait à combien monte votre douleur habituellement :<br>Absence de douleur <b>0</b> ← <b>5</b> → <b>10</b> Douleur maximum  |
| 9. Quels facteurs peuvent déclencher votre douleur ? (plusieurs réponses possibles)<br>Stress <input type="checkbox"/> Forte émotion <input type="checkbox"/> Contrariété <input type="checkbox"/> Règles <input type="checkbox"/> Excès de sommeil <input type="checkbox"/> Manque de sommeil <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> Alcool <input type="checkbox"/> Jeûner ou sauter un repas <input type="checkbox"/><br>Autres... |
| 10. Quels facteurs peuvent calmer votre douleur ? (plusieurs réponses possibles)<br>Repos <input type="checkbox"/> Calme <input type="checkbox"/> Pénombre <input type="checkbox"/> Fraîcheur <input type="checkbox"/> Sommeil <input type="checkbox"/> Position couchée <input type="checkbox"/> Activité physique <input type="checkbox"/> Activité sportive <input type="checkbox"/> Relaxation <input type="checkbox"/>                         |

Annexe 6 : Auto-questionnaire : quels sont les signes d'accompagnement de votre douleur ?

*Source : Gilles Géraud, Nelly Fabre, Michel Lantéri-Minet, Dominique Valade, Anne Donnet. Céphalées, migraines et algies faciales en 30 leçons. 3e éd. Elsevier Masson; 2022. 7 p. (ABREGES).*

|  |
|--|
| 1. Troubles digestifs ?<br>Perte d'appétit <input type="checkbox"/> Envie de vomir <input type="checkbox"/> Vomissements <input type="checkbox"/> Diarrhée <input type="checkbox"/>  |
| 2. Troubles sensoriels<br>Gêne à la lumière <input type="checkbox"/> Gêne au bruit <input type="checkbox"/> Gêne aux odeurs <input type="checkbox"/><br>Gêne tactile (port de lunettes, casquette, peigne, etc.) <input type="checkbox"/>                                    |
| 3. Troubles visuels<br>Taches lumineuses <input type="checkbox"/> Éclairs <input type="checkbox"/> Flashes <input type="checkbox"/> Lignes brisées <input type="checkbox"/><br>Flou visuel <input type="checkbox"/> Zone aveugle <input type="checkbox"/><br>Autres...       |
| 4. Troubles végétatifs<br>Larmoiement d'un œil <input type="checkbox"/> Rougeur d'un œil <input type="checkbox"/> Gonflement d'une paupière <input type="checkbox"/> Sensation de nez bouché <input type="checkbox"/> Écoulement nasal <input type="checkbox"/><br>Autres... |
| 5. Troubles psychologiques<br>Difficultés de concentration <input type="checkbox"/> Troubles de la mémoire <input type="checkbox"/> Irritabilité <input type="checkbox"/><br>Humeur triste <input type="checkbox"/> Insomnie <input type="checkbox"/>                        |

## Annexe 7 : Questionnaire M-TOQ

*Source : Outils | CéphaléeClic [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible à : <https://cephaleeclic.fr/p/outils>*

1. Après avoir pris votre traitement de crise, ne ressentez-vous plus de douleur dans les 2 heures suivant la plupart des crises ?

OUI

NON

2. Une prise de médicament soulage-t-elle votre mal de tête et le maintien-t-il à distance pendant au moins 24h ?

OUI

NON

3. Êtes-vous capable de reprendre rapidement vos activités normales (travail, loisirs, familiales, sociales) ?

OUI

NON

4. Ce traitement est-il bien toléré ?

OUI

NON

5. Êtes-vous suffisamment à l'aise avec vos médicaments pour pouvoir planifier vos activités quotidiennes ?

OUI

NON

## Annexe 8 : Questionnaire-comptoir

*Source : Laura Ollivier, 2023*

1. Depuis quand souffrez-vous de migraine ?

- a. Moins de 5 ans
- b. Plus de 5 ans

2. Avez-vous un traitement pour soulager vos symptômes lors des crises ? (Plusieurs réponses possibles)

- a. Antalgiques : paracétamol, aspirine
- b. AINS : ibuprofène, kétoprofène, naproxène et diclofénac
- c. Antalgiques opioïdes : dafalgan coideine...
- d. Triptans : zolmitriptan, almotriptan...

3. Avez-vous un traitement de fond ?

- a. Béta-bloquants : propranolol, metoprolol...
- b. Antidépresseurs : amitriptyline, venlafaxine...
- c. Antiépileptiques : topimarate, valproate...
- d. Antisérotoninergiques : oxétorone, pizotifène
- e. Antagoniste calcique : flunarizine

4. Êtes-vous soulagé par vos traitements ? (Diminution du nombre de crises par mois)

- a. Le patient a moins deux crises par mois.
- b. Les traitements de crise sont utilisés moins de 8 jours par mois depuis plus de trois mois.

5. Avez-vous déjà entendu parler des injections d'anticorps monoclonaux dans la prise en charge du patient migraineux ?

- a. Oui
- b. Non

6. Pensez-vous que l'implication du pharmacien dans la prise en charge du suivi de votre maladie et de vos traitements serait un atout dans votre parcours de soin ?

- a. Oui
- b. Non



## CONCLUSIONS GÉNÉRALES

### Thèse soutenue par Laura Ollivier

La présente thèse s'inscrit dans un contexte où la migraine, bien que largement répandue, reste souvent mal comprise et sous-traitée. Avec ses implications invalidantes et son impact sur la qualité de vie, la migraine représente un défi médical et sociétal majeur. L'objectif de cette recherche est d'explorer le rôle crucial du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients migraineux, en particulier face aux nouvelles thérapies émergentes.

Dans un premier temps, cette étude examine en détail la pathologie migraineuse, y compris son épidémiologie, sa physiopathologie et les traitements historiques. Cette analyse fournit un cadre nécessaire pour comprendre les défis spécifiques rencontrés par les patients migraineux et les lacunes dans leur prise en charge actuelle.

Ensuite, en se concentrant sur les traitements innovants, notamment ceux liés à la technologie anti-CGRP, la thèse met en lumière les avancées récentes qui offrent de nouvelles perspectives pour améliorer la qualité de vie des patients. Cependant, elle souligne également les obstacles persistants, tels que le manque de considération institutionnelle pour la gravité de la maladie et les problèmes de remboursement qui limitent l'accès à ces traitements innovants.

Le rôle crucial du pharmacien d'officine dans ce contexte est ensuite examiné en détail. Au-delà de la simple dispensation de médicaments, le pharmacien est identifié comme un acteur essentiel dans la sensibilisation à la maladie, l'éducation thérapeutique des patients et leur suivi régulier. Les programmes d'éducation thérapeutique en pharmacie sont proposés comme une stratégie prometteuse pour améliorer la gestion quotidienne de la migraine par les patients, en renforçant leur compréhension de la maladie et en favorisant une meilleure observance thérapeutique.

En conclusion, cette thèse souligne l'importance d'une approche multidimensionnelle de la prise en charge de la migraine, intégrant à la fois des traitements innovants, une révision des politiques de remboursement et une implication active des pharmaciens dans la sensibilisation et la prise en charge des patients. En mettant l'accent sur ces aspects, il est possible d'améliorer significativement la qualité de vie des personnes touchées par cette pathologie complexe, tout en répondant aux besoins non satisfaits des patients migraineux dans la société contemporaine.

**Le Président de la thèse,**

Nom : Ettouati

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **11 MARS 2024**

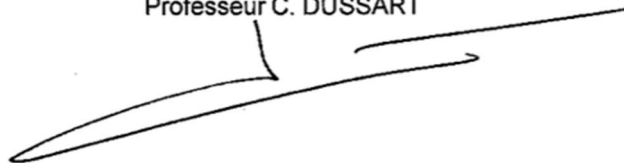
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de  
Pharmacie

Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard  
Lyon 1,

Professeur C. DUSSART





*L'Apothicaire*

(Musée des Hospices Civils de Lyon)

*Serment des Pharmaciens  
Au moment d'être reçu  
Docteur en Pharmacie,*

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

*Date :*

*Signatures de l'étudiant et du Président du jury*

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**OLLIVIER Laura**

**Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients migraineux traités par nouvelles thérapies disponibles dans cette indication**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2024, 93 p.

**RESUME**

La migraine, souvent sous-estimée malgré ses impacts invalidants, affecte un nombre considérable de personnes en France. Après des années de stagnation, de nouvelles avancées thérapeutiques offrent un espoir pour les patients. Dans une population à prédominance féminine, le sous-diagnostic et la sous-médicalisation persistent accentuant le besoin de sensibilisation et de connaissance de cette pathologie. Les traitements anti-CGRP ouvrent des perspectives nouvelles au patient en errance thérapeutique, néanmoins leur non-prise en charge financière par la collectivité constitue un obstacle majeur à l'accès optimal des patients. Dans ce contexte, le rôle crucial du pharmacien d'officine se révèle, allant au-delà de la simple dispensation de médicaments pour inclure la sensibilisation, l'éducation thérapeutique et le suivi régulier des patients. Les programmes d'éducation thérapeutique en pharmacie pourraient jouer un rôle stratégique dans l'amélioration de la qualité de vie des personnes migraineuses, nécessitant une approche multidimensionnelle intégrant des traitements innovants et une révision des politiques de remboursement, tout en engageant activement les pharmaciens dans la prise en charge des patients.

**MOTS-CLES**

Migraine, Pharmacien, Officine, Thérapies anti-CGRP, Éducation Thérapeutique du Patient

**JURY**

Monsieur ETOUATI Laurent, Maître de conférences

Monsieur KIRILOV Plamen, Maître de conférences

Dr AYME Alexandra, Pharmacien titulaire

Dr PAUL-DAUPHIN Elodie, Pharmacien

**DATE DE SOUTENANCE**

Mardi 9 avril 2024

**CONTACT**

[plamen.kirilov@univ-lyon1.fr](mailto:plamen.kirilov@univ-lyon1.fr)