

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1994



THESE N° 364

**LA MIGRAINE ET  
LES  
ANTIMIGRAINEUX  
EN 1994**

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement  
le 19 Décembre 1994  
par

**VALERIE REPARAT BOUSQUET**

*née le 17 Mai 1967 à brive*

Examineurs de la thèse

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD  
Monsieur F. COMBY, Maître de Conférences  
Madame M. CHABRERIE, Pharmacien

*Président*  
*Juge*  
*Juge*

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE**

---

<b><u>DOYEN DE LA FACULTE :</u></b>	<b>Monsieur le Professeur RABY Claude</b>
<b><u>ASSESEURS :</u></b>	<b>Monsieur le Professeur GHESTEM Axel Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de conférences</b>
<b><u>PROFESSEURS :</u></b>	
<b>BENEYTOUT Jean-Louis</b>	<i>BIOCHIMIE</i>
<b>BERNARD Michel</b>	<i>PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE</i>
<b>BOSGIRAUD Claudine</b>	<i>BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE</i>
<b>BROSSARD Claude</b>	<i>PHARMACOTECHNIE</i>
<b>BUXERAUD Jacques</b>	<i>CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE</i>
<b>CHULIA Albert</b>	<i>PHARMACOGNOSIE</i>
<b>CHULIA Dominique</b>	<i>PHARMACOTECHNIE</i>
<b>DELAGE Christiane</b>	<i>CHIMIE GENERALE ET MINERALE</i>
<b>GHESTEM Axel</b>	<i>BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE</i>
<b>HABRIOUX Gérard</b>	<i>BIOCHIMIE FONDAMENTALE</i>
<b>LACHATRE Gérard</b>	<i>TOXICOLOGIE</i>
<b>LEFORT DES YLOUSES Daniel</b>	<i>PHARMACIE GALENIQUE</i>
<b>MOESCH Christian</b>	<i>HYGIENE</i>
<b>LOUDART Nicole</b>	<i>PHARMACODYNAMIE</i>
<b>PENICAUT Bernard</b>	<i>CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE</i>
<b>RABY Claude</b>	<i>PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE</i>
<b><u>SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS</u></b>	
<b>POMMARET Maryse</b>	

**A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,**  
*Professeur titulaire de Chimie Organique et de Chimie  
Thérapeutique  
Docteur es-Sciences Pharmaceutiques  
Licencié es-Sciences*

Vous nous faites beaucoup d'honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse, ayant toujours apprécié votre compétence et la clarté de vos exposés durant nos études à la faculté de Limoges.

Veillez trouver à travers ces propos, l'expression de toute notre profonde et sincère reconnaissance pour votre soutien moral et vos encouragements tout au long de ce travail.

**A Monsieur Francis COMBY,**  
*Maître de Conférences de Chimie Organique et de Chimie  
Thérapeutique*  
*Docteur d'Etat en Pharmacie*

Durant ce travail, vous nous avez à tout moment reçue, conseillée et orientée. Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements pour le temps que vous nous avez consacré et pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse.

Veillez croire en notre profonde gratitude pour avoir accepté d'honorer, de votre présence, ce jury.

**A Madame Monique CHABRERIE,**  
*Pharmacien titulaire à Saint-Pantaléon de Larche en Corrèze*  
*Maître de Stage*

Vous nous faites beaucoup d'honneur et de plaisir en acceptant de siéger à notre jury de thèse.

Nous restons particulièrement sensible à vos encouragements et vos précieux conseils. Votre compétence et votre enthousiasme nous ont guidée tout au long de notre stage officinal, clôturant notre cycle d'études.

Veuillez trouver à travers ces quelques lignes l'expression de nos plus sincères remerciements.

**A mes parents,**

*A qui je dédie particulièrement cette thèse. Pour la confiance qu'ils ont eu en moi et tout ce qu'ils m'ont donné, avec ma plus profonde affection.*

**A mon mari,**

*Pour la patience dont il a toujours fait preuve et pour son soutien constant.*

**A mon fils Mathieu,**

*Pour le réconfort quotidien apporté par sa joie et sa spontanéité.*

**Au souvenir de mes grands parents,**

**A mes grands parents,**

**A mon frère,**

**A ma soeur,**

**A mes beaux parents,**

**A ma famille,**

**A mes amis,**

*Tous à leur façon m'ont soutenu et leur présence était toujours agréable.*

## PLAN

### **INTRODUCTION**

#### ***PREMIERE PARTIE : LA MIGRAINE***

1. Généralités
2. Epidémiologie
3. Les différentes migraines
4. La physiopathologie

#### ***DEUXIEME PARTIE : LES ANTIMIGRAINEUX***

1. Les traitements médicamenteux de la crise migraineuse
2. Prévention de la migraine par un traitement de fond
3. Traitements de l'état de mal migraineux
4. Traitements de la migraine de l'enfant
5. Traitements de la migraine cataméniale
6. Les thérapeutiques annexes

#### ***TROISIEME PARTIE : LE PHARMACIEN D'OFFICINE ET LA MIGRAINE***

1. Conseils hygiéno-diététiques
2. Recherche des facteurs déclenchants
3. La conduite de la crise migraineuse
4. Conseils particuliers pour le sumatriptan - *Imigrane*\*
5. La conduite du traitement de fond de la migraine
6. Le soutien psychologique
7. Associations pour migraineux
8. Les centres antimigraineux

### **CONCLUSION**

# **INTRODUCTION**

Qui ne connaît pas la migraine, affection de toutes les époques, de tous les pays, de toutes les races, de tous les âges, de toutes les professions ? Et pourtant, qui oserait prétendre tout connaître de la migraine, affection tellement plus encline à étaler ses paradoxes qu'à dévoiler ses mystères (20)?

Les données recueillies par les études épidémiologiques de la migraine sont conditionnées par la difficulté du diagnostic de cette maladie, qui est composée de symptômes polymorphes et essentiellement subjectifs (47).

En 1988, l'International Headache Society (I.H.S.) a donné une définition de la maladie reposant sur des critères précis. Selon ceux-ci, on trouve un taux de prévalence autour de 12 p. cent pour les migraineux sûrs, avec une nette prédominance féminine. Peu d'affections sont aussi fréquentes.

L'évaluation économique de cette maladie est souvent sous-estimée. En effet, si l'on pense que la tranche d'âge la plus touchée se trouve entre trente et quarante ans, on imagine l'impact socio-économique que représentent les nombreuses journées d'arrêt de travail, du fait de migraines, sur la productivité globale.

De plus, dans l'estimation du coût de cette maladie à la société, il ne faut pas oublier les multiples dépenses de santé réalisées par chaque migraineux dans le seul but de se soulager.

D'autre part, il est aussi très important de parler de la qualité de vie du migraineux. Il a tendance à l'isolement au moment des crises, et si celles-ci ont une fréquence accrue, il glissera petit-à-petit vers la solitude, et ceci sans tenir compte de la douleur qu'il peut ressentir lors des accès.

Tout ceci nous montre à quel point cette maladie peut être invalidante pour celui qui en souffre, mais aussi pour la société en général.

Il faut que la migraine soit reconnue, et elle commence à l'être, comme une maladie vraie à part entière.

Cette thèse se divise en trois grandes parties.

Nous verrons successivement, dans la première partie, quelques généralités et quelques notions épidémiologiques sur la maladie. Puis, nous décrirons les différents types de migraines identifiées. Ensuite, nous tenterons de faire une synthèse sur le mécanisme de la migraine.

La seconde partie permettra de faire le point sur tous les traitements envisageables actuellement. Tout d'abord, il sera question des traitements curatifs propres à l'accès. Puis, viendront les traitements préventifs, autrement dit les traitements de fond de la migraine. Ensuite, nous passerons en revue les thérapeutiques annexes telles que l'homéopathie, la phytothérapie, l'acupuncture, la mésothérapie et la crénothérapie, sans oublier les méthodes de relaxation, très importantes dans ce genre de maladie.

Nous terminerons avec une troisième partie qui fera une sorte de synthèse de tout ce qui aura été dit. En effet, nous y parlerons du rôle du pharmacien d'officine dans le suivi de l'observance des traitements anti-migraineux et des différents conseils utiles qu'il peut prodiguer au migraineux qui va vers lui. Pour cela, nous ferons un rappel des différents facteurs déclenchants possibles des migraines.

***PREMIERE PARTIE :***  
**LA MIGRAINE**

## ***PREMIERE PARTIE : LA MIGRAINE***

### **I - GENERALITES -**

1. Historique
2. Définition
3. La maladie migraineuse

### **II - EPIDEMIOLOGIE -**

1. Chez l'adulte
2. Chez l'enfant
3. L'incidence familiale
4. Le terrain migraineux
5. Les associations morbides
6. Evolution de la maladie migraineuse

### **III - LES DIFFERENTES MIGRAINES -**

1. La migraine sans aura
2. La migraine avec aura
3. Les migraines atypiques
4. La migraine ophtalmoplégique
5. La migraine rétinienne
6. Les complications de la migraine
7. Les syndromes périodiques de l'enfant
8. Les migraines de l'enfant
9. La migraine cataméniale

### **IV - LA PHYSIOPATHOLOGIE -**

1. La circulation cérébrale
2. La théorie vasculaire
3. La théorie neuronale
4. La théorie neuro-vasculaire
5. Les modifications biochimiques systémiques

Dans cette première partie, nous allons faire un bref rappel historique sur la place qu'a occupé la migraine au fil des siècles.

Puis, en 1960, le « World Federation of Neurology's group on migraine and headache » donne une définition stricte à cette pathologie. Ceci est renforcé quand, en 1988, l' « International Headache Society » crée une classification.

Cette dernière nous décrira en détails toutes les différentes migraines qui existent.

Des données épidémiologiques nous permettrons, ensuite, de voir l'incidence que peut avoir cette maladie sur la vie quotidienne d'un migraineux et de ceux qui l'entourent.

Enfin, nous énoncerons les grandes lignes des théories avancées, afin de tenter de comprendre le mécanisme de cette pathologie, qui, à ce jour reste toujours, en partie, mystérieux.

## **I - GENERALITES -**

### **1 - HISTORIQUE -**

Dès l'Antiquité, l'existence de céphalées a été rapportée ; certaines tablettes cunéiformes de Mésopotamie en témoignent.

Dans l'Egypte pharaonique, le célèbre papyrus Eber (environ 1 700 ans avant J.-C.) décrit le mal de tête et suggère même quelques remèdes assez inattendus, comme se frotter la tempe douloureuse avec une tête de poisson ou encore se mettre un petit crocodile sur le haut du crâne (87).

Pour Hippocrate, la physiopathologie de la migraine repose sur la théorie des humeurs.

Cependant, il est convenu d'admettre qu'Arétée de Cappadoce (120-200 après J.-C.) reste le premier à avoir individualisé la migraine au sein du vaste champ des céphalées, il parle alors d'hétérocrânie. La thérapeutique consistait, alors, en l'application de bandelettes d'argile humide autour de la tête. En séchant, elles se resserraient et entraînaient une compression des artères migraineuses dilatées (1).

Puis, Galien décrit l'hémicrânie (des racines grecques hêmisus : demi et kranion : tête), qui finira par prévaloir, et sera ensuite déformée en migraine.

En 1672, Sir Thomas Willis avance une « théorie nerveuse » pour expliquer le mécanisme de la migraine.

Edward Liveing, en 1873, le confirme en parlant « d'orage nerveux ».

A la Renaissance, le principal défenseur de la « théorie vasculaire » est Ambroise Paré.

Au dix-neuvième siècle, Freud énonce des « théories psychanalytiques » en associant migraine et hystérie.

C'est peut-être une des raisons pour lesquelles cette affection montre quelques difficultés à se faire reconnaître (1).

Les classifications fluctuantes en sont un autre témoignage. Pour aider à la distinction entre les différents maux de tête, l'International Headache Society (I.H.S.), en 1988, a recensé, individualisé, treize formes de céphalalgies (45). Nous verrons plus loin dans le détail cette classification.

## **2 - DEFINITION -**

Le terme « migraine » qui définit une pathologie bien précise est pourtant fréquemment étendu, de façon erronée, à d'autres maux de tête.

La définition de la migraine la plus communément admise est celle du « World Federation of Neurology's group on migraine and headache » (1960) :

« Affection familiale caractérisée par des accès répétitifs de céphalées, très variables dans leur intensité, leur fréquence et leur durée. Ces accès sont habituellement unilatéraux et généralement associés à des nausées ou à des vomissements.

Dans certains cas, ils succèdent ou s'associent à des perturbations neurologiques ou à des troubles de l'humeur. Toutes les caractéristiques citées ci-dessus ne sont pas nécessairement présentes au cours de chaque accès et chez chaque malade. »

### **3 - LA MALADIE MIGRAINEUSE -**

La migraine est une maladie autonome dans la vaste classe des céphalées chroniques (80).

Ses manifestations sont essentiellement d'ordre subjectif, sans signes physiques à l'examen, dans la majorité des cas, et il n'existe jusqu'alors aucun marqueur biologique.

Le recours aux examens complémentaires, et en particulier au scanner, n'est nécessaire que s'il existe un doute sur l'origine des maux de tête et pour éliminer une autre maladie (hypertension artérielle, tumeur cérébrale...).

Le critère clinique nécessaire et souvent suffisant à ce diagnostic reste la présence de **crises répétitives** durant de **quelques heures à deux ou trois jours**.

Les autres éléments traditionnellement rattachés à la migraine tels que :

- **caractère familial** ;
- **unilatéralité** ou **pulsatilité** ;
- association de **nausées** ou de **vomissements** ;
- **photophobie** ou **phonophobie** ;
- **troubles de l'humeur** ;

ne sont pas assez constants ou spécifiques pour être indispensables au diagnostic (17).

Ces signes associés ont cependant leur intérêt ; ils aident à préciser le type de migraine rencontrée.

La maladie migraineuse reste une des maladies les plus mal soignées avec un retentissement important sur l'**état psychique** du patient.

En effet, une prise en charge thérapeutique antalgique est évidente mais il faut absolument lui associer une prise en charge psychologique.

La migraine est une maladie encore en grande partie mystérieuse, mais les douleurs de la tête qu'elle provoque sont insupportables de par leur intensité et leur durée (73).

On peut voir ici comment un patient Américain a traduit dans une peinture ce qu'il ressentait durant les crises (peinture de John Crowley - Sandoz Pharm. Corp.) (73) (Figure 1).

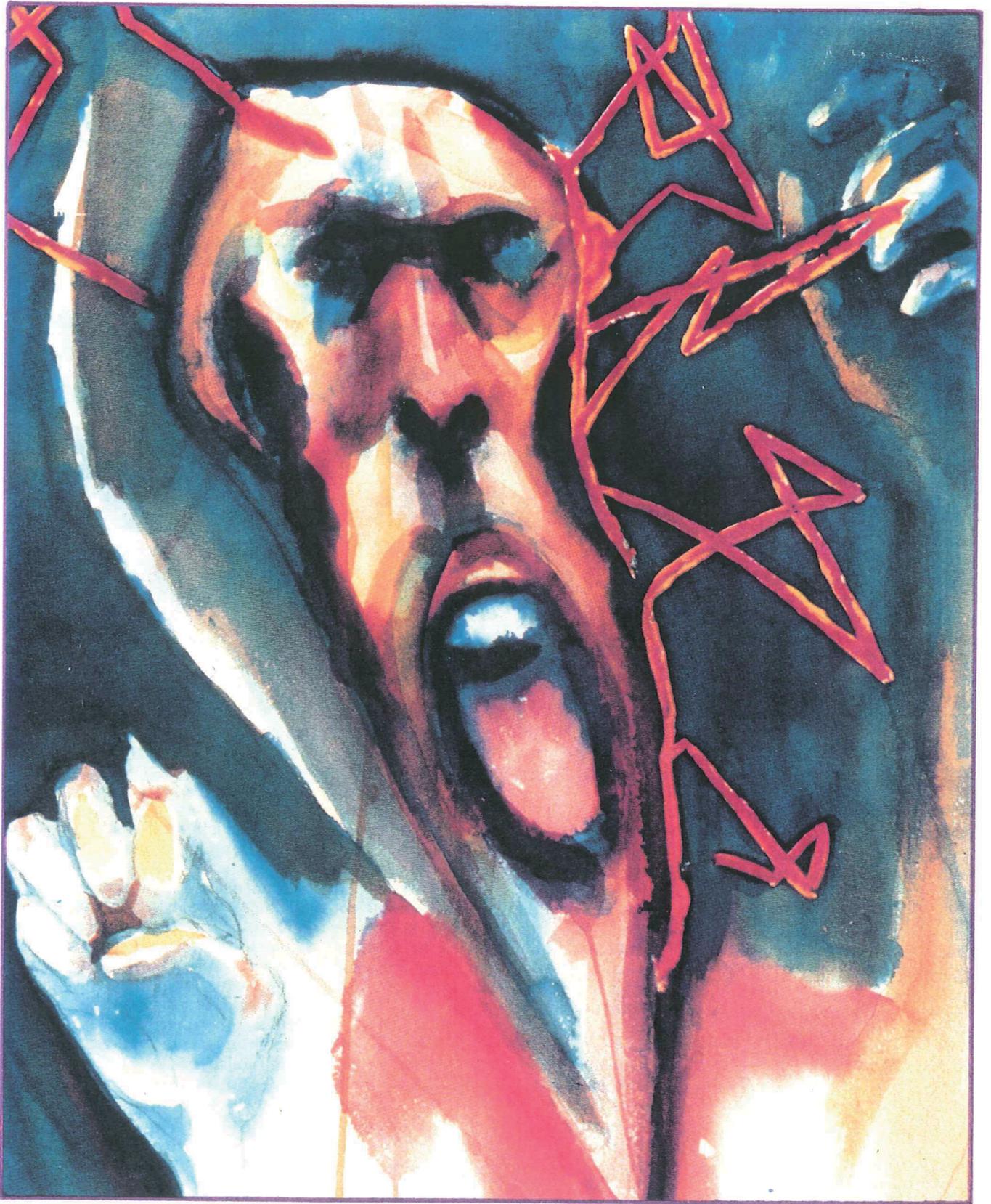


Figure 1 : Peinture de John Crowley (73).

## **II - EPIDEMIOLOGIE -**

Les études épidémiologiques sur la maladie migraineuse sont assez difficiles à réaliser.

Tout d'abord, se pose le problème de la limite entre migraine et céphalée.

Puis, faut-il se référer à des enquêtes hospitalières dans lesquelles le diagnostic est très précis mais souvent les critères très restrictifs, ou faut-il se référer aux enquêtes sur de larges populations mais qui manquent de spécificité?

De plus, seulement un migraineux sur deux consulte un médecin, ce qui rend difficile l'estimation du nombre de migraineux en France : on en compte entre trois et huit millions, selon les sources, ce qui représente en moyenne dix à douze pour cent de la population française.

### **1 - CHEZ L'ADULTE -**

Cette prévalence autour de 12 p. cent chez les adultes inclut bien entendu des cas de sévérité fort variable.

Les migraines représentent moins de 10 p. cent de l'ensemble des céphalées. Toutefois, 25 à 30 p. cent des femmes et 15 à 20 p. cent des hommes ont, ou auront, des accès migraineux (24).

On compte trois femmes migraineuses vraies pour un homme, et cette constatation devient maximale entre 30 et 39 ans.

Des études montrent que l'ancienneté de la maladie, la durée moyenne et la fréquence des crises ne sont pas significativement différentes selon le sexe. Seule la sévérité des crises est plus grande chez les femmes que chez les hommes (47).

De par le fait que la tranche d'âge où la prévalence est maximale se trouve très active professionnellement, on mesure aisément l'impact socio-économique de la migraine.

On comprend le fort taux d'absentéisme induit par la maladie quand on sait que le tiers des migraineux présente une photophobie et/ou une phonophobie.

De récentes études aux Etats-Unis montrent une perte globale de productivité se chiffrant en milliards de dollars. A titre de comparaison, le diabète non insulino-dépendant serait responsable d'un coût nettement moindre (2).

On estime que la migraine serait, chaque année, responsable de douze millions de journées d'arrêt de travail, soit une perte de productivité évaluée à plus de dix milliards de francs par an.

Aux Etats-Unis, selon le Center for Disease Controls (C.D.C.), la fréquence de la migraine chronique aurait augmenté de 60 p. cent entre 1980 et 1989.

Certaines études comptabilisent jusqu'à 57 p. cent d'hommes et 75 p. cent de femmes affectés au moins épisodiquement (47).

Par ailleurs, des enquêtes épidémiologiques ont montré qu'il s'agit d'une maladie universellement répandue, sans relation avec des facteurs raciaux, et que l'on compte de très nombreux cas en Afrique, Thaïlande, Japon et Chine.

Des études montrent la distribution du taux de prévalence ajusté sur l'âge et le sexe dans les régions administratives françaises. Cette distribution n'est globalement pas significativement différente entre les régions (47).

Par contre, le phénomène de la migraine, selon la profession, varie considérablement, même après standardisation. En effet, on a pris un échantillon de la population entre vingt et soixante ans pour éviter les jeunes scolarisés ou les étudiants et les retraités qui ne rentrent pas dans cette étude (47).

Le taux le plus élevé est retrouvé dans les professions de santé, chez les artisans, commerçants et chefs d'entreprise. Le plus bas taux se situe dans les cadres et professions intellectuelles supérieures (47). Le taux retrouvé chez les personnes sans activité professionnelle est faussé à la hausse du fait que cette catégorie est constituée à 98 p. cent de femmes, que l'on sait plus migraineuses.

## **2 - CHEZ L'ENFANT -**

Apprécier la fréquence relative des migraines chez l'enfant, ne peut être que le fait d'importantes séries (78).

L'étude de cette prévalence doit beaucoup aux travaux scandinaves et en particulier à ceux de Bille (1962).

Ses recherches montrent que parmi des enfants d'âge scolaire entre sept et quinze ans, 4 p. cent sont migraineux (1,4 p. cent à 7 ans et 5,3 p. cent à 15 ans) (49).

La répartition selon le sexe est différente en fonction de l'âge. En effet, la prépondérance féminine n'apparaît pas immédiatement mais plutôt avec la puberté (49) :

. 7 à 9 ans : 2,4% de femmes et 2,5% d'hommes.

. 10 à 12 ans : 5,4% de femmes et 3,9% d'hommes.

. 13 à 15 ans : 6,4% de femmes et 4% d'hommes.

Plus l'enfant grandit, plus il paraît exister un lien entre la fréquence des absences scolaires et l'existence de migraines (90).

Enfin, réciproquement, près de la moitié (43%) des adultes migraineux signalent la notion de céphalées paroxystiques dès l'enfance.

## **3 - L'INCIDENCE FAMILIALE -**

Depuis l'époque de Liveing et Gowers au dix-neuvième siècle, la migraine a été considérée comme une affection héréditaire.

En fait, ce domaine est riche en controverses.

Il faut tout de même savoir que les antécédents familiaux ont été largement étudiés et que les études effectuées chez les jumeaux homozygotes n'ont jamais montré une concordance de cent pour cent, ce qui indique que la migraine ne peut pas être dépendante d'un seul gène (23).

En bref, l'hérédité de la migraine n'est pas solidement établie, le mode de transmission n'est pas connu et l'existence d'un facteur héréditaire n'est pas admis par tous.

La migraine n'est-elle pas plutôt « familiale » par la communauté d'un mode de vie, d'alimentation, et d'une certaine « contamination » physiopathologique (9)?

## **4 - LE TERRAIN MIGRAINEUX -**

Le migraineux a souvent été considéré comme ayant une intelligence supérieure à la moyenne et une personnalité obsessionnelle, mais les études de ces dernières années conduisent à penser qu'il n'y a pas une personnalité migraineuse. Tout au plus, peut-on dire qu'une majorité de migraineux paraît plus intériorisée et plus sensible au stress que la moyenne de la population (49).

Certains patients auraient un « seuil migrainogène » bas, et leurs crises se déclencheraient facilement pour toute une série de raisons : ce sont les migraineux. Il est probable qu'ils ont une réactivité vasculaire excessive, et chez eux, des événements mineurs, normalement inefficaces, vont déclencher des perturbations vasomotrices de l'extrémité céphalique qui ne seraient que l'amplification pathologique d'une tendance déjà manifestée, en dehors des crises, par les artères de ces sujets. Cette réponse circulatoire « inappropriée et incoordonnée » (Lance) chez le migraineux suppose un terrain favorable (10).

Des tests et des études constituent un ensemble d'épreuves qui pourraient aboutir à définir biologiquement le terrain du migraineux, et à montrer probablement que ce terrain est vaste, partagé par nombre de patients, et qu'il ne s'exprime pas toujours par une migraine cliniquement caractéristique (13).

Les partisans d'un « continuum » chez les céphalalgiques voient le même terrain partagé par différents patients. A l'extrême gauche, se situent les migraineux caractérisés, à crises fréquentes, les « vrais malades ». Puis, le spectre se déplace vers ceux qui n'ont que des crises rares, voire exceptionnelles. On glisse ensuite vers les céphalées banales, beaucoup moins caractéristiques mais plus fréquentes et quotidiennes, avec ou sans motif identifiable. Puis, on arrive aux céphalées de tension ou psychogènes, et à l'extrême droite, aux états dépressifs où l'élément dysthymique est plus apparent que la plainte fonctionnelle, la céphalée (10).

En attendant ces preuves biologiques, il est raisonnable de garder à la migraine un cadre cliniquement défini, ne serait-ce que pour réserver aux formes suffisamment caractérisées, les thérapeutiques spécifiques (10).

## **5 - LES ASSOCIATIONS MORBIDES -**

Ce terme recouvre les affections généralement et classiquement associées à la migraine.

### **A - Migraine et appareil cardio-vasculaire -**

Hypertension artérielle : Des études récentes semblent montrer que l'hypertension artérielle serait plus fréquente chez les migraineux et qu'elle aurait un rôle aggravant sur la crise (104).

Maladie de Raynaud : La maladie de Raynaud se caractérise par des troubles circulatoires d'allure paroxystique siégeant symétriquement aux extrémités. L'association, chez un malade, de ce phénomène et de crise de migraine, a été rapportée à plusieurs reprises et fait soupçonner un mécanisme commun aux deux affections (89).

Prolapsus mitral : Le prolapsus mitral se caractérise par le fait que, lors de la systole ventriculaire, une ou deux valves de l'orifice mitral s'échappent dans l'oreillette gauche (64). Certaines études récentes tendent à démontrer que les prolapsus mitraux seraient plus fréquents chez les migraineux, alors que d'autres nient tout lien entre ces deux affections.

### **B - Migraine et épilepsie -**

Il faut noter qu'aucun argument épidémiologique, physiologique ou électroencéphalographique, en dehors de cas exceptionnels, ne permet d'établir le moindre lien entre migraine et épilepsie. En effet, les caractères sont cliniquement différents et la perte de connaissance pouvant faire suite aux accès migraineux n'est pas de nature épileptique (95).

Donc, migraine et épilepsie sont deux phénomènes distincts, pouvant coexister de façon fortuite.

## **6 - EVOLUTION DE LA MALADIE MIGRAINEUSE -**

L'âge de début est très variable, mais il faut cependant remarquer que 20 p. cent des cas débutent avant dix ans et 70 p. cent avant vingt ans, alors que les débuts après quarante ans sont rares (5 à 6 p. cent) (49).

Dans l'ensemble, les migraines avec aura débutent plus tôt que les migraines classiques.

Le rythme des crises est très variable d'un sujet à l'autre et chez un même individu selon les périodes de son existence.

Nous reviendrons plus loin sur les facteurs déclenchants des migraines qui sont multiples.

Dans quelques cas, les crises se succèdent sur deux à trois semaines, réalisant un véritable état de mal migraineux.

La plupart des études soulignent la diminution de fréquence des crises dans la deuxième partie de la vie avec toutefois une possible exacerbation en période ménopausique.

La durée et l'intensité des crises sont également variables. Elles sont dans l'ensemble plus brèves chez l'enfant que chez l'adulte. Chez celui-ci, plus de trois quarts des crises durent moins de vingt-quatre heures. L'intensité de la douleur migraineuse et des signes d'accompagnement est beaucoup plus empêchante que celle des céphalées d'autre origine (49).

Dans la migraine commune, les troubles digestifs ont tendance à s'estomper avec l'âge, tandis que dans les migraines avec aura, c'est la céphalée qui passe plus ou moins sous silence.

La survenue d'un accident ischémique cérébral lors d'un accès migraineux est rare, mais il faut tout de même en tenir compte car il peut constituer un facteur de risque vital.

### **III - LES DIFFERENTES MIGRAINES -**

L' étude scientifique a pris son essor grâce à la mise au point de critères diagnostiques précis par le comité de classification de la Société Internationale des Céphalées (International Headache Society, I.H.S.), en 1988, sous l'égide de Jes Olesen (45).

Cette nouvelle classification numérotée avec précision permet un codage de chaque migraine avec un ou deux chiffres en pratique de routine, et trois ou quatre chiffres dans certains travaux plus sophistiqués.

Ce système permet de comparer sur une même base les études cliniques et épidémiologiques (73).

Ce nouvel instrument de travail propose une classification des céphalées en douze groupes (un treizième pour les « inclassables ») (94) (Tableau 1).

Nous ne développerons, ici, que le chapitre concernant la migraine.

Les termes de migraine commune et de migraine classique ont entraîné beaucoup de confusion et n'apportent aucune information. Ils ont donc été remplacés par les termes de migraine sans aura et de migraine avec aura.

1. Migraine.
2. Céphalées dite « de tension ».
3. Algie vasculaire de la face et hémicrânie paroxystique chronique.
4. Céphalées diverses sans lésion intracrânienne.
5. Céphalées associées à un traumatisme crânien.
6. Céphalées associées aux affections vasculaires.
7. Céphalées associées à une lésion intracrânienne non vasculaire.
8. Céphalées liées à la prise ou au retrait de substances.
9. Céphalées associées à une lésion extracrânienne.
10. Céphalées liées à une anomalie métabolique.
11. Céphalées associées à une affection cervicale, crânienne, ophtalmologique, oto-rhino-laryngologique ou stomatologique.
12. Névralgies, douleurs tronculaires et douleurs de désafférentation.
13. Céphalées non classables.

**Tableau 1 :** *Classification des céphalées selon l'International Headache Society, I.H.S., en 1988 (45).*

## **1 - LA MIGRAINE SANS AURA -**

Les termes antérieurement utilisés sont :

- .*migraine commune* ;
- .*hémicrânie simple*.

C'est la forme la plus fréquente. Elle est retrouvée chez deux tiers des migraineux consultant en neurologie (97).

### **a - Description -**

Affection se manifestant par des crises de céphalées idiopathiques, récurrentes, durant de 4 à 72 heures. Les caractéristiques typiques des céphalées sont la localisation unilatérale, le caractère pulsatile, l'intensité modérée ou sévère, l'aggravation par l'activité physique ordinaire et l'association avec nausées, photo et phonophobie (50).

Dans les vingt-quatre à quarante-huit heures précédant une crise migraineuse, on peut voir apparaître certains prodromes plus ou moins réguliers, plus ou moins nets.

Ces prodromes peuvent être :

- .des modifications de l'humeur ;
- .des troubles de l'appétit ;
- .des troubles du sommeil ;
- .une asthénie ;
- .une euphorie.

La crise en elle-même débute souvent en fin de nuit, pouvant réveiller alors le sujet. La douleur va croissante pour atteindre son acmé en deux à quatre heures, et dure en moyenne toute la journée pour céder le soir avec un sommeil réparateur.

### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir certains critères établis selon la classification de l'I.H.S. qui sont :

**A**-Au moins cinq crises répondant aux critères B-D.

**B**-Crises de céphalées durant de 4 à 72 heures en l'absence de traitement.

**C**-Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :

.La douleur s'installe rapidement au-dessus de l'oeil (sus-orbitaire), en barre au niveau du front (bi-frontale) ou dans la partie postérieure du crâne (occipitale) (90).

.Elle est essentiellement **unilatérale** (hémicrânie) surtout en début de crise, mais change volontiers de côté d'un accès à l'autre.

.La douleur de type **pulsatile** et synchrone aux battements cardiaques qui retentissent douloureusement dans le crâne.

.L'**intensité** de la céphalée est modérée ou sévère mais souvent extrême et invalidante. Pendant une crise, le malade est profondément asthénique et même prostré.

.Il y a **aggravation par les activités physiques de routine, telles que montée ou descente des escaliers**. D'autres facteurs exacerbent la douleur migraineuse dans la vie courante, tels que de simples mouvements de tête, une toux, une activité physique même modérée ou une activité psychique. Par contre, la douleur diminue avec le repos, l'obscurité, l'application de froid, la compression des artères temporales ou du globe oculaire.

**D**-Durant les céphalées, au moins l'un des caractères suivants est présent:

.Des troubles digestifs à type de **nausées, vomissements** voire diarrhées.

.Une **photophobie** et/ou une **phonophobie**.

**E**-Ecarter tout lien entre les crises migraineuses et une autre affection fonctionnelle douloureuse qui pourrait être à l'origine des crises.

Très souvent lors d'une crise migraineuse on note certains troubles associés :

-des **troubles neuro-psychiques** : difficulté de concentration intellectuelle avec impression de tête vide (rendant tout effort physique ou intellectuel pénible et obligeant le patient à arrêter toute activité), de somnolence, d'irritabilité, de tendance dépressive.

-des **troubles vasomoteurs** : pâleur intense ou rougeur de la face avec hyperhémie conjonctivale, saillie des artères temporales, obstruction ou catarrhe nasaux (64).

-des **troubles vertigineux** : vertiges rotatoires vrais ou simples étourdissements avec impression de déséquilibre.

Pendant la crise, les examens cliniques et neurologiques sont normaux.

Ces crises de migraine vont revenir à intervalles variables, leur nombre varie dans le mois, parfois dans la semaine, en faisant des maladies de gravité bien différente. De quelques crises dans une vie à dix ou douze par mois, on conçoit que le handicap soit bien différent (37).

Il s'agit de céphalées évoluant par crises. Notion essentielle : entre celles-ci, ces patients ne souffrent pas de la tête (65). Ceci bien que toute céphalée chez un migraineux ne soit pas forcément une migraine.

La migraine sans aura peut survenir presque exclusivement au moment du cycle menstruel ; elle est alors appelée migraine périmenstruelle (50). Nous reviendrons plus largement sur ce type de migraine.

## **2 - LA MIGRAINE AVEC AURA -**

Les termes antérieurement utilisés sont :

- .migraine classique ;*
- .migraine ophtalmique, hémiplégique ou aphasique ;*
- .migraine accompagnée ;*
- .migraine compliquée.*

L'aura consiste en des signes neurologiques témoignant d'une souffrance temporaire de certaines parties du cerveau, en raison vraisemblablement d'un défaut localisé d'apport de sang par des artères spasmées (90).

Ces signes sont caractéristiques pour chaque sujet mais très variables selon les sujets. Ils restent par contre identiques d'une crise à l'autre chez le même individu.

Suivant les aires du cerveau concernées, les signes de l'aura sont différents :

-Les **troubles visuels** sont les plus fréquents, on parle alors de **migraine ophtalmique**.

Le scotome scintillant en est le phénomène le plus caractéristique. Charcot l'a décrit de la façon suivante : « On a dans l'oeil une image qui ressemble à un plan de fortifications... tantôt le phénomène présente des teintes jaunes, tantôt des tons rouges et verts et à l'intérieur d'une zone lumineuse, on aperçoit comme une espèce de fumée, de vapeur plus ou moins épaisse. Tout cela remue, se rapproche, s'éloigne avec des mouvements précipités » (24). En fait, il s'agit d'un point lumineux et scintillant s'étendant par un de ses côtés vers la périphérie du champ visuel et laissant place à un scotome (64). Ces scotomes sont des zones de vision floue gênant par exemple la lecture ou bien des zones aveugles du champ visuel.

Les phosphènes sont des phénomènes très fréquents à type d'hallucinations visuelles à formes géométriques simples. Elles sont lumineuses, scintillantes ou colorées tels des points, des cercles, des étoiles ou des taches qui se déplacent dans un champ visuel.

Les phénomènes déficitaires comme la vision floue ou l'hémianopsie (latérale homonyme) sont présents.

Il est important de noter que ces troubles visuels atteignent les deux yeux de façon identique, sauf dans le cas exceptionnel de la migraine rétinienne.

-Les troubles sensitifs se manifestent par des fourmillements, un engourdissement pouvant s'étendre progressivement en paresthésie touchant une partie plus ou moins grande d'un hémicorps ou d'une interface.

-Les troubles du langage sont plus rares. Ils se traduisent par une aphasie : perte de mots, élocution difficile.

Ces troubles neurologiques peuvent selon les cas être isolés ou se succéder.

#### a - Description -

Désordre idiopathique chronique se manifestant par des crises de symptômes neurologiques localisables sans équivoque au cortex cérébral ou au tronc cérébral se développant graduellement en 5 à 20 minutes et durant habituellement moins de 60 minutes. La céphalée, les nausées et/ou la photophobie suivent habituellement les symptômes de l'aura neurologique, soit directement soit après un intervalle libre de moins d'une heure. Cette dernière phase dure habituellement de 4 à 72 heures mais peut être complètement absente (50).

Cette progression, appelée la « **marche migraineuse** », est typique et nécessaire au diagnostic d'une migraine avec aura (65).

### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir certains critères établis selon la classification de l'I.H.S. qui sont :

**A-**Au moins deux crises répondant aux critères de B.

**B-**Au moins trois des quatre caractéristiques suivantes :

.un ou plusieurs symptômes de l'aura, totalement réversibles et indiquant une perturbation corticale focale ou une perturbation du tronc cérébral ;

.le symptôme de l'aura se développe progressivement sur plus de quatre minutes et en cas de deux ou plusieurs symptômes, ils surviennent successivement ;

.la durée de chacun des symptômes de l'aura n'excède pas 60 minutes. S'il y a plusieurs symptômes, la durée acceptée est augmentée en conséquence ;

.la céphalée fait suite à l'aura après un intervalle libre de moins de 60 minutes mais elle peut parfois commencer avant l'aura ou lui être contemporaine.

**C-**On doit écarter le fait que tout désordre organique puisse être la cause des crises migraineuses.

La migraine avec aura typique peut présenter des troubles visuels (le plus fréquemment), une hémiparésie, une dysphasie et une faiblesse. Habituellement, on voit une combinaison de ces symptômes qui se suivent les uns les autres, le plus souvent dans cet ordre mais l'inverse peut survenir. Son diagnostic reste évident après un interrogatoire soigneux du malade.

Il n'est pas rare qu'un même sujet souffre alternativement de crises de migraine avec ou sans aura.

### **3 - LES MIGRAINES ATYPIQUES -**

Beaucoup plus rares que les formes précédentes, leur définition est discutée. Pour certains, ce sont les migraines avec séquelles définitives. Pour d'autres, c'est, de façon plus pragmatique, toute migraine dont les manifestations accompagnatrices, permanentes ou transitoires, sont suffisamment sévères ou inhabituelles pour susciter à la fois de réelles inquiétudes et d'importantes difficultés diagnostiques.

#### **A - La migraine avec aura prolongée -**

Les termes antérieurement utilisés sont :

- .migraine compliquée ;*
- .migraine hémiplégique.*

##### **a - Description -**

Migraine où un ou plusieurs symptômes de l'aura durent plus de 60 minutes et moins d'une semaine. Neuro-imagerie normale (50).

##### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir les symptômes d'une migraine avec aura mais au moins l'un des symptômes dure plus de 60 minutes et moins de 7 jours (50).

On comprend que même s'il existe un contexte de céphalée typique de migraine, il faille éliminer par un scanner un infarctus ou un hématome cérébral (37). Si la neuro-imagerie révèle une lésion ischémique, penser à l'infarctus migraineux, quelle que soit la durée des symptômes.

## **B - La migraine hémiplégique familiale -**

### **a - Description -**

Migraine dont l'aura comporte une hémiparésie et où on trouve des crises identiques chez au moins l'un des parents au premier degré (50).

### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir certains critères établis selon la classification de l'I.H.S. qui sont :

A-Répondre aux symptômes d'une migraine avec aura.

B-L'aura comporte une hémiparésie.

C-Au moins l'un des parents au premier degré a des crises identiques.

L'hémiparésie s'installe avant la céphalée et disparaît lors de la survenue de celle-ci (4).

Il faut s'assurer de la chronologie, de la durée, des caractères de l'hémiparésie et de la céphalée, et de l'existence de crises identiques chez au moins l'un des parents du premier degré (37).

La plupart des malades souffrant de cette forme de migraine ont également souvent des crises migraineuses sans hémiparésie.

## **C - La migraine basilaire -**

Les termes antérieurement utilisés sont :

- .*migraine de l'artère basilaire* ;
- .*migraine de Bickerstaff* ;
- .*migraine syncopale*.

### **a - Description -**

Migraine dont les symptômes de l'aura proviennent de toute évidence du tronc cérébral ou des deux lobes occipitaux (50).

### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir certains critères établis selon la classification de l'I.H.S. qui sont :

**A**-Répondre aux symptômes d'une migraine avec aura.

**B**-Deux ou plusieurs symptômes de l'aura correspondant à ce qui suit :

- .symptômes visuels intéressant à la fois les champs nasaux et temporaux des deux yeux ;
- .dysarthris ;
- .vertige ;
- .bourdonnement d'oreille ;
- .hypoacousie ;
- .ataxie ;
- .paresthésies bilatérales ;
- .parésies bilatérales ;
- .baisse au niveau de la conscience.

Ces troubles évoquent l'atteinte du territoire vertébro-basilaire.

Dans la plupart des cas, les crises basilaires se mêlent à des crises avec aura typique (50).

On rencontre le plus souvent ces crises de migraine basilaire chez le jeune adulte.

## **D - L'aura migraineuse sans céphalée -**

Les termes antérieurement utilisés sont :

*.équivalents migraineux ;*

*.migraine sans céphalée.*

### **a - Description -**

Les symptômes typiques de l'aura ne sont pas accompagnés de céphalée (50).

### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir certains critères établis selon la classification de l'I.H.S. qui sont :

**A-Répondre** aux symptômes d'une migraine avec aura.

**B-Pas** de céphalée.

Il est assez fréquent que, dans la migraine avec aura, la céphalée puisse être occasionnellement absente (37).

Cette forme migraineuse représente une alternative qui prend place parmi les équivalents migraineux.

Chez certains sujets, avec l'âge, la phase céphalalgique tend à disparaître, l'aura seule persistant.

Lorsque ces manifestations débutent après l'âge de quarante ans, la distinction entre cette entité et les accidents ischémiques thromboemboliques peut être difficile, et nécessite des investigations appropriées.

## **E - La migraine avec aura brusque -**

### **a - Description -**

Migraine dont l'aura se développe pleinement en moins de 5 minutes (50).

### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir certains critères établis selon la classification de l'I.H.S. qui sont :

A-Répondre aux symptômes de la migraine avec aura.

B-Les symptômes neurologiques se développent brusquement (<4 minutes).

C-La céphalée dure de 4 à 72 heures.

D-Durant la céphalée, au moins deux des caractères suivants sont présents :

- .localisation unilatérale ;
- .caractère pulsatile ;
- .intensité modérée ou sévère (inhibe ou empêche les activités quotidiennes) ;
- .aggravation par les activités physiques quotidiennes.

E-Durant la céphalée, au moins l'un des caractères suivants est présent :

- .nausée et/ou vomissement ;
- .photo et phonophobie.

F-Accidents ischémiques transitoires thromboemboliques et autres lésions intracrâniennes écartés par les explorations appropriées.

## **4 - LA MIGRAINE OPHTALMOPTOLOGIQUE -**

### **a - Description -**

Crises répétées de céphalées associées à la parésie d'un ou plusieurs nerfs oculomoteurs en l'absence de lésion démontrable (50).

### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir certains critères établis selon la classification de l'I.H.S. qui sont :

A-Au moins deux crises répondant aux critères B.

B-Céphalée avec parésie d'un ou plusieurs nerfs oculomoteurs (III, IV, VI).

C-Lésion parasellaire éliminée par les investigations appropriées.

Cette forme de migraine débute presque toujours dans l'enfance et est caractérisée par une paralysie unilatérale du nerf moteur oculaire commun survenant après la céphalée et régressant en quelques jours ou quelques semaines (64).

Cette affection est extrêmement rare.

## **5 - LA MIGRAINE RETINIENNE -**

### **a - Description -**

Crises répétées de scotome ou de cécité monoculaire durant moins d'une heure, et associées à une céphalée (50).

### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir certains critères établis selon la classification de l'I.H.S. qui sont :

**A-**Au moins deux crises répondant aux critères B - C.

**B-**Scotome ou cécité monoculaire durant moins de 60 minutes, confirmé par l'examen durant la crise, ou par un schéma du patient précisant son déficit durant la crise.

**C-**La céphalée fait suite aux symptômes visuels avec un intervalle libre de moins de 60 minutes mais peut les précéder.

**D-**Examen ophtalmologique normal en dehors de la crise. Embolie éliminée par les investigations appropriées.

## **7 - LES COMPLICATIONS DE LA MIGRAINE -**

Elles se distinguent des migraines accompagnées par la sévérité ou le caractère inhabituel des signes d'accompagnement (4).

### **A - L'état de mal migraineux -**

#### **a - Description -**

Crises migraineuses où la phase céphalalgique dépasse les 72 heures malgré le traitement. Des périodes de rémission inférieures à 4 heures peuvent survenir (en dehors du sommeil) (50).

#### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir certains critères établis selon la classification de l'I.H.S. qui sont :

**A-**Le sujet remplit les critères de migraine avec ou sans aura.

**B-**La crise répond aux critères d'une des variétés de migraine mais la céphalée dure plus de 72 heures, traitée ou non.

**C-**La céphalée est continue ou peut être interrompue par des intervalles libres de moins de 4 heures, sommeil exclu.

Ces accès de migraine particulièrement longs sont souvent causés par un abus thérapeutique (90).

## **B - L'infarctus migraineux -**

Le terme antérieurement utilisé est :  
*migraine compliquée.*

### **a - Description -**

Un ou plusieurs symptômes de l'aura ne sont pas complètement réversibles dans les 7 jours et/ou l'infarctus ischémique est confirmé par la neuroimagerie (50).

### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir certains critères établis par la classification de l'I.H.S. qui sont :

A-Le sujet répond aux critères d'une migraine avec aura.

B-La crise est typique, mais le déficit neurologique n'est pas complètement réversible dans les 7 jours et/ou la neuroimagerie confirme l'existence d'un infarctus ischémique dans la zone concernée.

C-Les autres causes d'infarctus ont été éliminées par les explorations appropriées.

Ceci reste une complication rare de la migraine.

## **7 - LES SYNDROMES PERIODIQUES DE L'ENFANT -**

Le terme antérieurement utilisé est :  
*équivalents migraineux.*

On appelle **équivalents migraineux**, des accès paroxystiques sans céphalée dont la durée, la périodicité et le contexte clinique sont semblables aux attaques de migraines habituelles, avec la même tendance à être déclenchés par les mêmes facteurs émotionnels et physiques. A ces troubles du jeune enfant font parfois suite d'authentiques migraines à un âge plus avancé (62).

En effet, ces syndromes périodiques de l'enfant peuvent être des **précurseurs possibles de la migraine ou y être associés.**

### **A - Le vertige paroxystique bénin de l'enfance -**

#### **a - Description -**

Cette perturbation probablement hétérogène se caractérise par des crises vertigineuses brèves chez des enfants par ailleurs en bonne santé.

#### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir certains critères établis selon la classification de l'I.H.S. qui sont :

**A-**Episodes multiples, brefs, sporadiques de déséquilibre avec anxiété et souvent un nystagmus ou des vomissements.

**B-**Examen neurologique normal.

**C-**Electroencéphalogramme normal.



Des études rapportent des observations d'enfants qui voient successivement s'installer des troubles visuels et des vertiges vrais. Après ces symptômes, s'installent des maux de tête violents pouvant durer environ une heure avec des douleurs abdominales et des vomissements.

On le décrit essentiellement chez les filles.

Ces attaques peuvent durer plusieurs minutes et sont accompagnées par une pâleur extrême ainsi que des nausées.

On peut penser ainsi que les paroxysmes vertigineux bénins de l'enfant, décrit par Basser, sans crise céphalalgique, sont des équivalents migraineux. On les intègre dans la maladie migraineuse car vers l'adolescence ces vertiges font place à de véritables migraines authentiques.

## **B - Hémiplégie alternante de l'enfance -**

### **a - Description -**

Episodes d'hémiplégie infantile alternant d'un côté à l'autre, associés à d'autres phénomènes paroxystiques et à des altérations mentales (50).

### **b - Critères diagnostiques -**

Le malade doit remplir certains critères établis selon la classification de l'I.H.S. qui sont :

A-Survenue avant l'âge de 18 mois.

B-Episodes hémiplégiques répétitifs intéressant les deux côtés.

C-Autres phénomènes paroxystiques.

D-Déficit neurologique mental ou patent.

La possibilité que cette perturbation soit une forme inhabituelle d'épilepsie ne peut pas être écartée (46).

## **8 - LES MIGRAINES DE L'ENFANT -**

La migraine représente une cause fréquente des céphalées de l'enfant. Souvent méconnue à cet âge de la vie, elle est de diagnostic difficile. En effet, le diagnostic repose sur des critères exclusivement cliniques et nécessite un certain recul (62).

Depuis les travaux de Valquist en 1965 et de Bille en 1962, le diagnostic de migraine chez l'enfant est fondé sur l'association à des céphalées paroxystiques et périodiques de deux des critères suivants :

- .caractère unilatéral de la céphalée ;
- .nausées ;
- .prodromes visuels ;
- .antécédents familiaux de migraine.

Depuis, certains auteurs ont proposé d'ajouter d'autres éléments diagnostiques, exigeant alors trois critères :

- .douleurs abdominales ;
- .caractère pulsatile de la céphalée ;
- .sédation par le sommeil (78).

L'I.H.S. a proposé une classification en deux types essentiels.

### **A - La migraine sans aura -**

Le symptôme indispensable au diagnostic est la présence de céphalées paroxystiques, périodiques, séparées par des intervalles libres de tout signe (78).

Comme chez l'adulte, elle est intense et pulsatile, mais elle est ici bilatérale et frontale le plus souvent.

## **B - La migraine avec aura -**

Chez l'enfant, cette aura est beaucoup moins fréquente que chez l'adulte, et ce, d'autant plus que l'enfant est plus jeune (78).

Certains signes à type de troubles visuels et/ou de paresthésies vont précéder la céphalée.

La perception déformée du corps humain qui grandit ou rapetisse comme à travers un objectif zoom a bien été rapportée par Lewis Carroll (syndrome « d'Alice au Pays des Merveilles ») (62).

## **C - Les migraines accompagnées chez l'enfant -**

Elles sont caractérisées par l'association aux signes migraineux habituels, de manifestations neurologiques diverses dont les plus fréquentes sont de type déficitaire (78).

Le début de ces migraines se situe plutôt après l'âge de dix ans.

**a - La migraine hémiplégique** est la plus fréquente (5 à 10 p. cent).

**b - La migraine basilaire** a une incidence évaluée à environ 3 p. cent et se rencontre plus particulièrement chez les filles à la fin de la seconde enfance et à l'adolescence. Elle peut cependant s'observer à tout âge et des cas ont été décrits chez le nourrisson.

**c - La migraine ophtalmoplégique**, extrêmement rare, se rencontre surtout chez les enfants de moins de dix ans (62).

**d - La migraine avec état confusionnel**, présente chez environ 5 p. cent des enfants migraineux, est souvent déclenchée par un traumatisme crânien mineur.

L'évolution de la maladie migraineuse à long terme est très variable. Dans plus de la moitié des cas, elle persiste à l'âge adulte (78).

Peuvent survenir spontanément des intervalles libres de plusieurs années.

## **9 - LA MIGRAINE CATAMENIALE -**

La chute estrogénique cyclique qui accompagne le début des règles provoque des migraines sans aura chez 10 à 20 p. cent des femmes dans la population générale. Chez celles qui sont déjà considérées comme migraineuses, les menstruations coïncident avec un déclenchement ou une aggravation des crises dans 60 p. cent des cas (30).

Ces crises sont accentuées avec la prise d'un contraceptif oral estroprogestatif. La pilule contraceptive comme facteur aggravant ou déclenchant de accès migraineux sera revue plus en détails dans un autre chapitre.

### **A - Les variations hormonales endogènes au cours de la vie d'une femme -**

**a-**Dans **l'enfance**, garçons et les filles ont la même fréquence d'accès migraineux (31).

**b-**A la **puberté**, la prédominance féminine apparaît très nettement puisqu'on compte deux à trois fois plus de filles migraineuses que de garçons.

**c-**La disparition des règles avec la **grossesse** coïncide avec une nette amélioration des crises pour environ 80 p. cent des migraineuses (30).

**d-**La **ménopause** modifie le tableau clinique de la maladie migraineuse. Il faudra attendre plusieurs années, chez certaines femmes, pour que les crises s'atténuent, car les premiers temps, la tendance est inverse et il y a aggravation.

Ces maladies rythmées par le cycle sont parfois considérées comme faisant partie du syndrome prémenstruel (86). Cependant, des études aboutissent à en distinguer deux formes qui ne coïncident pas mais qui peuvent se succéder :

### **B - Le syndrome prémenstruel -**

Il apparaît plus de quatre jours avant le début des règles. On note du point de vue physique un gonflement mammaire (pouvant être douloureux) et du point de vue psychique une agressivité excessive.

Pendant la phase aiguë de ce syndrome, on ne remarque pas de crises migraineuses. Chez les femmes qui souffrent habituellement de ce syndrome, les migraines ne sont pas plus fréquentes que dans la population générale (31).

Les circonstances hormonales qui sont accusées d'induire le syndrome prémenstruel (hyperestrogénie absolue ou relative par déficit en progestérone) ne sont donc pas celles qui favorisent les crises migraineuses (31).

### **C - Le syndrome périmenstruel -**

Il apparaît deux ou trois jours avant le début des règles, qu'il y ait eu ou non un syndrome prémenstruel. On note des douleurs abdominales avec une asthénie et une tendance à la dépression.

Ce syndrome coïncide avec la chute du taux plasmatique d'estradiol au moment des menstruations. Pendant ces jours-là, on remarque de nombreuses crises en corrélation avec la baisse de l'imprégnation estrogénique.

Lorsque nous verrons les traitements de la migraine, nous reviendrons sur le cas particulier de la migraine cataméniale.

## **IV - LA PHYSIOPATHOLOGIE -**

Il n'existe pas de théorie unique satisfaisante de la physiopathologie de la migraine. Le déroulement de la crise migraineuse n'est que très partiellement élucidé.

Ces lacunes s'expliquent par l'absence de modèle expérimental ou clinique de la maladie mais aussi par la multiplicité des formes et tableaux cliniques de l'affection (70).

A l'heure actuelle, on pense que le point de départ de la migraine est neuronal. Le rôle du trijumeau expliquerait l'unilatéralité de la crise migraineuse. Les facteurs vasculaires n'interviendraient que secondairement et expliqueraient la douleur par vasodilatation des vaisseaux cérébraux. Il existe aussi des modifications biochimiques « systémiques » faisant intervenir la sérotonine, les plaquettes, les catécholamines (et substances voisines) ainsi que les acides gras libres. Il semble exister un terrain migraineux caractérisé par une hyper-réactivité vasculaire à des stimuli très variables (10).

Ces hypothèses invitent à considérer la migraine comme répondant à une étiologie multi-factorielle (14).

Après avoir fait un état de la circulation cérébrale pendant la migraine, nous exposerons les grandes lignes des théories physiopathologiques de la migraine qui se sont succédées au cours du temps :

- .la « théorie vasculaire » ;
- .la « théorie neuronale » ;
- .la « théorie neuro-no-vasculaire ».

Puis, nous parlerons des anomalies biochimiques relevées pendant la crise migraineuse.

## **1 - LA CIRCULATION CEREBRALE -**

### **A - Dans la migraine avec aura -**

Les explorations hémodynamiques, et tout particulièrement la mesure du débit sanguin cérébral (DSC), ont pris, depuis une vingtaine d'années surtout, une place prépondérante dans notre effort de compréhension de la physiopathogénie de la migraine (11).

Il s'agit essentiellement de la technique de tomoscintigraphie cérébrale utilisant différents radioisotopes (73), surtout le xénon 133. On réalise une inhalation (ou une injection intra-veineuse) de cet élément dans la microcirculation cérébrale. On mesure ainsi sa vitesse d'élimination qui est liée directement à la valeur du débit sanguin. Pour ces mesures, on utilise, depuis peu, un système de détection rotatoire, le SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography).

Depuis vingt ans, l'étude du débit sanguin cérébral a été facilitée par la découverte suivante : une technique nécessaire au diagnostic de la migraine, l'angiographie de la carotide, c'est-à-dire l'injection dans ce vaisseau d'un produit de contraste opaque aux rayons X, peut déclencher chez un patient prédisposé à une migraine avec aura, l'apparition d'une crise trente à soixante minutes après.

Les différentes études ont montré que la phase prodromique, comprenant les signes neurologiques, serait associée à une vasoconstriction artériolaire et à une diminution du débit sanguin cérébral débutant, le plus souvent, dans les régions postérieures du cerveau (63). Cette hypoperfusion du cortex cérébral n'est pas stationnaire : d'abord très locale, elle s'étend progressivement vers l'avant et peut toucher parfois l'hémisphère entier. Seule la microcirculation est concernée par l'hypoperfusion (73).

La diminution du DSC dans la phase prodromique peut atteindre 50 p. cent, parfois plus (13).

Une analyse conjointe, faite par Lauritzen, de l'électroencéphalogramme et du débit sanguin cérébral régional pendant l'aura migraineuse, révèle une chute d'activité des cellules cérébrales au niveau des territoires moins perfusés.

La réduction du débit sanguin cérébral au cours de la migraine se fait à la vitesse d'environ deux millimètres par minute, selon un mode semblable à la dépression corticale propagée décrite initialement par le Brésilien Leao en 1944 (63).

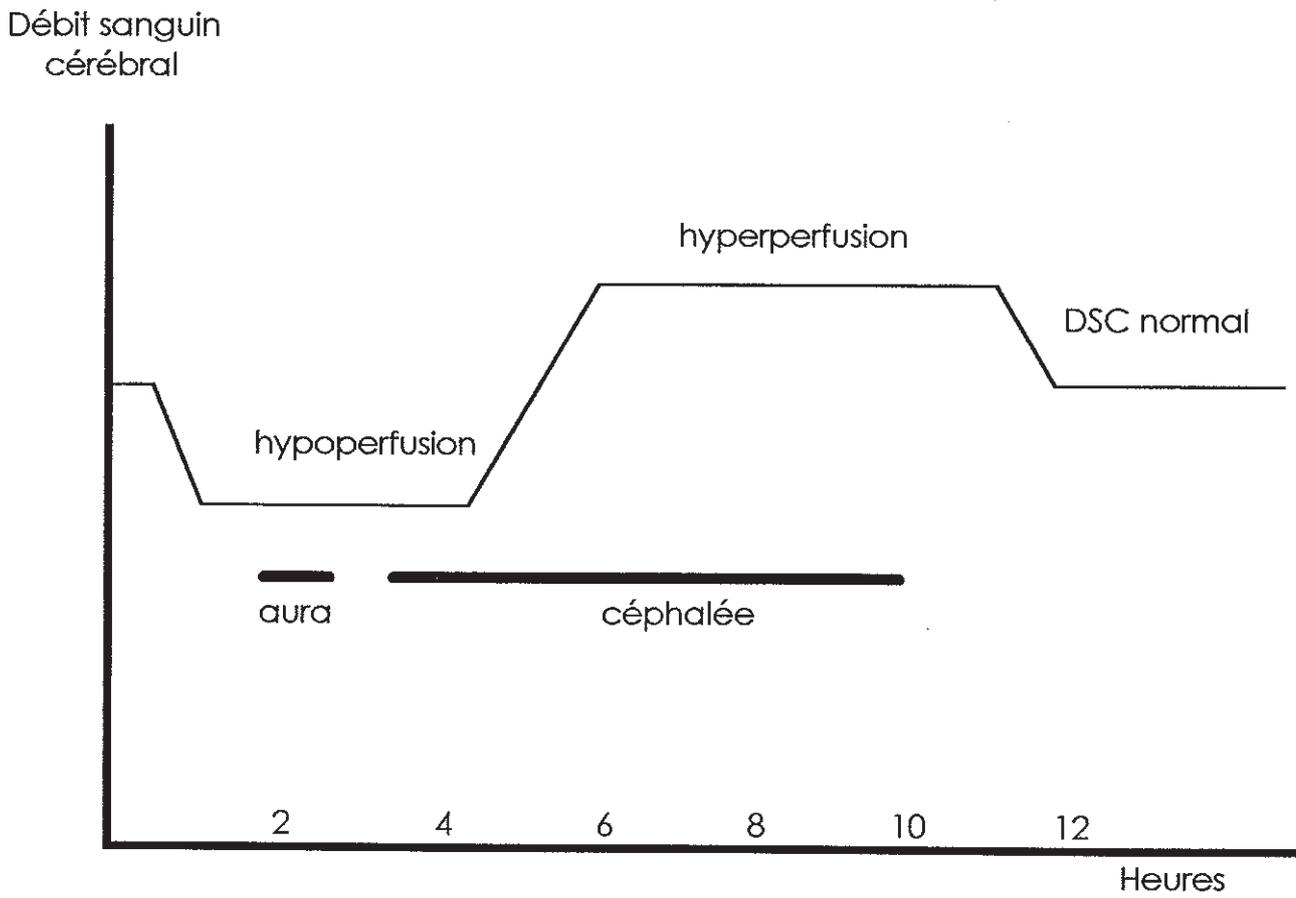
Cette « spreading depression » (dépression corticale propagée) a été définie par Lauritzen comme étant une suppression lentement évolutive de l'activité électrique qui se propage le long du cortex. Elle est transitoire et s'accompagne d'une modification importante de l'homéostasie ionique, d'une dépolarisation des neurones et d'une augmentation du métabolisme énergétique. La marche lente des prodromes de l'aura migraineuse partage beaucoup de traits communs avec la « spreading depression » ce qui conduit à suggérer son implication dans la pathologie de la migraine (59).

Toutefois, l'ensemble des observations concernant l'hypoperfusion et la dépression envahissantes permettent de penser que la première pourrait déclencher la seconde et qu'elle continuerait après celle-ci (73).

A la période d'hypoperfusion contemporaine de l'aura, succède une période d'hyperperfusion caractérisée par une valeur anormalement élevée du débit sanguin cérébral, associée à la vasodilatation des vaisseaux cérébraux (73) (Figure 2). On observe couramment une augmentation du DSC, pouvant atteindre 100 p. cent, plus souvent modérée autour de 30 p. cent (13).

Plus récemment, nous avons constaté l'absence de toute relation entre la céphalée et l'hyperperfusion. Le mal de tête commence pendant la période d'hypoperfusion tandis que, chez certains patients, l'hyperperfusion persiste après qu'il ait disparu (73).

Ni les symptômes de la céphalée, ni les nausées et vomissements décrits par les patients au cours des mesures ne sont affectés par la variation du débit sanguin cérébral (73).



**Figure 2 :** Evolution dans le temps des signes de la crise migraineuse (aura et céphalée), et du débit sanguin cérébral (DSC) (73).

## **B - Dans la migraine sans aura -**

En ce qui concerne la migraine sans aura, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence une quelconque perturbation du débit sanguin cérébral, quelle que soit la phase de la crise. Cela indiquerait que l'hypoperfusion cérébrale et la dépression envahissantes ne sont pas à l'origine de la céphalée sans aura comme elles le sont dans la migraine avec aura (73).

## **C - Synthèse -**

La dilatation des artères intra et extracrâniennes se produit dans les deux formes de migraines et paraît étroitement associée à la survenue de la douleur (74).

Nous avons identifié un mécanisme dont les résultats expérimentaux indiquent qu'il existe, pendant la phase douloureuse, une dilatation de l'artère cérébrale centrale qui pourrait être à l'origine de la douleur dans les deux types de migraines (73).

Les résultats des mesures de débit sanguin cérébral ne permettent pas de trancher en faveur d'un mécanisme neuronal ou vasculaire. On peut suggérer une théorie uniciste : si l'oligémie initiale reste d'un degré modéré, elle n'a pas de traduction clinique, et il s'agit d'une migraine sans aura ; si l'oligémie est plus marquée, elle s'accompagne de troubles cliniques déficitaires, c'est alors une migraine avec aura (11).

Les facteurs qui président à ces modifications du débit sanguin cérébral sont inconnus (63).

Entre les accès migraineux, les patients ont une circulation cérébrale normale (63).

## 2 - LA THEORIE VASCULAIRE -

On l'appelle aussi « **théorie angiospastique** », car le point de départ est au niveau du vaisseau, qui se spasme puis se dilate (98).

C'est la théorie la plus classique rencontrée pour décrire le mécanisme de la migraine (Figure 3).

En 1938, Graham et Wolff montrent que la céphalée migraineuse s'accompagne d'une hypersensibilité des artères temporales superficielles (57).

Les premières données recueillies mesuraient alors l'amplitude des pulsations de l'artère cérébrale temporale. Selon Wolff, les artères cérébrales, en se contractant, provoquent une raréfaction de l'apport d'oxygène au cerveau et, par suite, les symptômes de l'aura. Puis, leur vasodilatation entraîne l'apparition du mal de tête (73).

Au cours de la crise migraineuse, on a une succession de deux phases, l'une vasoconstrictrice et l'autre vasodilatatrice.

La **première phase** est une VASOCONSTRICTION intracérébrale qui intéresse les vaisseaux du territoire artériel profond.

C'est une phase ischémique responsable des troubles neurologiques de l'aura et principalement du scotome scintillant, de l'état dépressif ou euphorique.

Cette vasoconstriction peut durer de cinq minutes à plusieurs heures.

A l'origine de celle-ci, il y a une brusque libération de sérotonine à partir des plaquettes sanguines circulantes. Mais, nous consacrerons, un peu plus loin, un paragraphe aux mécanismes induits par ce neurotransmetteur.

Dans la **deuxième phase**, le désordre vaso-moteur s'inverse. On a une VASODILATATION extracrânienne et une hyperpulsatilité des artères des branches externes et méningées du réseau carotidien (24).

Cette vasodilatation serait à l'origine de la douleur de la crise migraineuse.

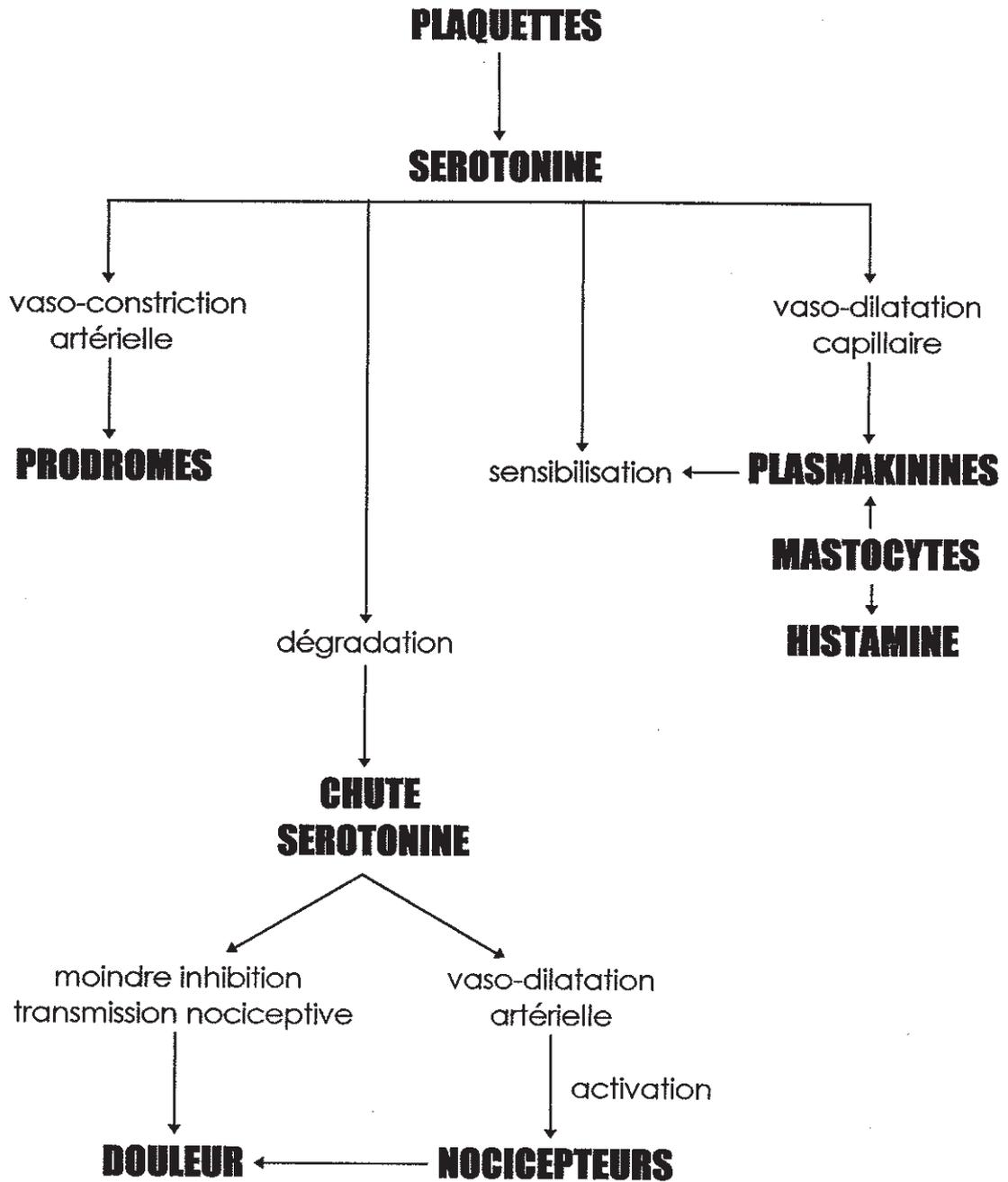


Figure 3 : Théorie « vasculaire » de la crise migraineuse (76).

L'existence de perturbations vasomotrices est niée par personne. Ce qui prête à discussion, ce sont les rapports entre ces modifications et les symptômes (64).

Plusieurs arguments sont en faveur de cette théorie vasculaire (76) :

**a-** Les prodromes de la migraine avec aura peuvent être supprimés par les vasodilatateurs.

**b-** Lors de crises déclenchées par une artériographie carotidienne, on a pu observer que l'apparition des prodromes coïncidait avec une diminution progressive du calibre des branches de la carotide interne.

**c-** Mise en évidence d'une diminution du débit cérébral au niveau de la carotide interne. Nous reviendrons sur cette notion de débit sanguin cérébral qui tient une place importante dans la crise migraineuse.

**d-** Bon nombre de produits antimigraineux utilisés à titre préventif et/ou curatif ont des effets vasoconstricteurs, anti-agrégants plaquettaires, ou antagonistes de la sérotonine. Les différents traitements de la migraine feront l'objet de la seconde partie.

**e-** On a rapporté des variations des taux plasmatiques de sérotonine pendant la crise migraineuse, ainsi que des anomalies de la fonction plaquettaire chez le migraineux.

Les résultats ainsi obtenus permettaient de conclure que, pendant l'aura, les territoires correspondant aux signes neurologiques sont hypoperfusés et que la céphalée est contemporaine d'une hyperperfusion.

Puis, une autre série d'arguments est venue battre en brèche la théorie vasculaire de la migraine :

a-On a obtenu des résultats contradictoires des études des fonctions plaquettaires chez le migraineux.

b-Les effets de la sérotonine sur le muscle vasculaire lisse sont, en fait, très complexes, vasoconstricteurs ou vasodilatateurs selon les cas (76).

c-Tous les produits antimigraineux ne sont pas vasoconstricteurs.

d-Tous les produits possédant des propriétés d'antagoniste sérotoninergique n'ont pas une activité antimigraineuse (76).

e-Des études récentes du débit sanguin cérébral infirment les premières conclusions.

### **3 - LA THEORIE NEURONALE -**

Il y a trop de faits qui s'inscrivent en faveur d'un mécanisme primitivement neuronal pour qu'on réduise la migraine à une affaire vasculaire périphérique (10).

Dans la théorie neuronale, la crise migraineuse apparaît comme la conséquence d'un dysfonctionnement neuronal intermittent. Les phénomènes vasculaires et plaquettaires ne seraient, dans cette optique, que secondaires aux phénomènes neuronaux (87).

Il faut bien reconnaître le point de départ « central », pour expliquer les déclenchements si connus de la crise, pour toute une série de facteurs psychiques, hormonaux, alimentaires et biologiques au sens large. Le migraineux « réagit » de manière excessive à tout un ensemble de perturbations du milieu extérieur ou intérieur, de telle sorte qu'on ne peut situer le « primum movens » qu'au niveau cortical ou hypothalamique (10).

## **4 - LA THEORIE NEURO-VASCULAIRE -**

La récente individualisation du système trigémino-vasculaire permet de proposer la conception selon laquelle la migraine n'est ni une maladie ni un syndrome, mais plutôt une prédisposition constitutionnelle du système neuro-vasculaire à réagir de façon excessive à des stimuli internes ou externes par une hyperactivité à la fois du cerveau et du système trigémino-vasculaire (34).

Déjà, en 1940, Penfield puis Fang, en 1961, ont montré que c'était par l'intermédiaire des fibres nerveuses sensibles des nerfs trijumeaux que cheminait vers le cerveau la sensibilité vasculaire. Excitées, les terminaisons sensibles de ces fibres nerveuses, qui partent de la paroi des vaisseaux crâniens, sont à l'origine du message douloureux. Ces vaisseaux comprennent d'une part les vaisseaux intracrâniens, à savoir les veines et les artères qui irriguent le cerveau et les méninges, d'autre part les vaisseaux extracrâniens, qui sont situés dans les tempes et le cuir chevelu (73).

Puis, plus récemment, dans les années 1980, le groupe de Moskovitz a montré que la stimulation d'un nerf trijumeau entraînait la libération par ce nerf de plusieurs neuropeptides. Le groupe de Goadsby vient de confirmer le rôle fondamental de ces neuropeptides dans la céphalée migraineuse (73).

Cette stimulation, durant la crise migraineuse, provoquerait une « inflammation neurogénique », entraînant une extravasation de neurotransmetteurs impliqués dans la nociception (57).

On note essentiellement deux neurotransmetteurs qui sont libérés de façon importante par le ganglion de Gasser lors d'une crise migraineuse. C'est dans ce ganglion que se trouvent les corps cellulaires des neurones sensitifs du nerf trijumeau.

Les deux neurotransmetteurs libérés sont : le CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) et la substance P. Les résultats des études montrent que la crise migraineuse est étroitement liée à la libération de CGRP dans la paroi des vaisseaux sanguins. Le CGRP ayant une action vasodilatatrice sur ces vaisseaux crâniens.

La libération locale de ces neuropeptides est directe et indirecte. Il s'agit du réflexe axonal (76). Les influx nerveux sensitifs se propagent de manière centripète vers le cortex cérébral, mais également à contre-sens vers ces vaisseaux où ils provoquent la libération des neuropeptides (73).

Ces dernières années, l'équipe de Lance est venue parfaire cette théorie en montrant que les vaisseaux céphaliques reçoivent une innervation monoaminergique issue des noyaux du tronc cérébral : locus coeruleus pour les fibres noradrénergiques, noyaux du raphé pour les fibres sérotoninergiques (76).

Tous ces travaux ont aidé Humphrey et son groupe, à identifier et à caractériser des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT<sub>1</sub>, essentiellement localisés sur les vaisseaux cérébraux, et dont la stimulation par un agoniste sélectif, le sumatriptan, n'a pas d'autre effet pharmacologique qu'une vasoconstriction des artères céphaliques et qu'une fermeture des shunts carotidiens artério-veineux (76). Nous reparlerons plus longuement de cette molécule, le sumatriptan, dans la chapitre consacré aux traitements de la migraine.

Le modèle neurono-vasculaire a le mérite d'introduire la notion d'un système et d'intégrer les divers facteurs capables de présider au déclenchement d'une crise migraineuse (76).

Le système nerveux central du migraineux est anormalement excitable, ce qui pourrait tenir, entre autres, à de faibles taux de magnésium et à un excès d'acides aminés excitateurs. Les voies noradrénergiques et sérotoninergiques ascendantes, qui innervent le cortex et les vaisseaux cérébraux, sont hyperactives. En revanche, les systèmes endogènes inhibiteurs de la transmission nociceptive semblent hypoactifs. De plus, la réactivité vasculaire cérébrale est exagérée. Le système trigémino-vasculaire du migraineux peut donc être caractérisé par un seuil d'activation anormalement bas (76).

Divers facteurs du système nerveux central peuvent déclencher la crise migraineuse, mais tous concourent à l'activation du système trigémino-vasculaire, et les neuropeptides libérés par les terminaisons nerveuses amplifient et pérennisent les phénomènes vasculaires et nerveux (76).

Mais, le modèle neuro-vasculaire ne rend pas ou rend mal compte d'un certain nombre de données concernant la crise migraineuse, notamment :

- .l'intervention de la sérotonine plaquettaire ;
- .l'efficacité antimigraineuse de certains produits tels que les bêta-bloquants ou les antagonistes calciques ;
- .l'oligohémie mise en évidence par les mesures de débit sanguin cérébral (76).

Beaucoup de questions restent sans réponse, à l'heure actuelle, à propos de cette théorie neuro-vasculaire :

- .le système trigémino-vasculaire est-il le seul « effecteur » de la céphalée vasculaire, migraineuse ou non ?
- .quels sont les facteurs capables de l'activer chez l'homme ?
- .faut-il chercher à intégrer tous les facteurs connus de la physiopathogénie migraineuse au modèle neuro-vasculaire (76) ?

## **5 - LES MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES SYSTEMIQUES -**

Les anomalies métaboliques observées lors de crises migraineuses sont loin d'être totalement élucidées.

Certains produits biologiques ont été incriminés dans la migraine : soit que leur administration déclenche la céphalée, soit qu'un de leurs antagonistes la soulage, soit que leurs métabolites varient anormalement dans le sang ou les urines (26).

### **A - La sérotonine et les plaquettes sanguines -**

Dès 1961, Sicuteri, puis, en 1965, Lance, ont prouvé l'intervention de la sérotonine dans l'étiologie de la migraine.

La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), est un médiateur chimique présent dans la rate, les plaquettes sanguines, le tube digestif et le cerveau, notamment l'hypothalamus (73).

Depuis cette époque, on sait que le taux de sérotonine plasmatique chute pendant la crise migraineuse, et que le taux de son principal métabolite, l'acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA), augmente dans les urines.

Anthony et Lance, en 1975, ont émis une hypothèse séduisante concernant le rôle de la sérotonine : un Serotonin Releasing Factor (S.R.F.) serait à l'origine de la libération brusque de la sérotonine plaquettaire. Ce S.R.F., d'origine inconnue, mais qui pourrait être un acide gras libre, apparaîtrait dans le sang au début de la crise migraineuse. Sous l'action de ce S.R.F., la concentration sanguine en sérotonine augmenterait, entraînant une vasoconstriction intra-cérébrale. La sérotonine ainsi libérée serait rapidement métabolisée et excrétée, ce qui rendrait compte de l'augmentation de l'excrétion urinaire du 5-HIAA au début de la crise migraineuse. Le taux sanguin de sérotonine s'abaisse donc brusquement, entraînant la levée de son action vaso-tonique. Il s'ensuit une vasodilatation secondaire des artères du scalp, concomitante de la céphalée. La demi-vie du S.R.F. étant courte, ce dernier disparaît rapidement du sang circulant ; la concentration sanguine et intra-plaquettaire en sérotonine revient à la normale : la crise est terminée (14).

La céphalée naît à la fois de la distension vasculaire et de la sensibilisation par la sérotonine des nocicepteurs de la paroi vasculaire aux substances algogènes libérées simultanément par les plaquettes.

Découverts en 1986, il existe au moins trois types de récepteurs de la sérotonine définis selon leur affinité pour des molécules spécifiques. Ces récepteurs sont les suivants : 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub>.

On a remarqué que la migraine pouvait être induite par injection de réserpine qui libère la sérotonine des vésicules de stockage, alors que l'injection intra-veineuse de sérotonine fait cesser la migraine très efficacement mais entraîne des effets secondaires inacceptables (43).

Dans les traitements de la migraine, que l'on reverra plus loin, les antagonistes de la sérotonine (qui s'opposent à la vasoconstriction initiale) sont utilisés en traitement de fond, tandis que les agonistes sont employés avec succès lors de la crise (ils s'opposent à la vasodilatation).

Pour en terminer avec les récepteurs de la sérotonine, on a montré qu'il était possible que les nausées survenant lors de la migraine résultent d'une perturbation du fonctionnement des récepteurs 5-HT du centre du vomissement bulbaire (area postrema). Cette perturbation est également soupçonnée d'être à l'origine de l'angoisse et de l'état dépressif du migraineux au cours d'une crise (73).

## **B - Les catécholamines et substances voisines -**

**a-La noradrénaline** intervient dans la crise de migraine, car on verra plus loin que le stress et l'anxiété jouent un grand rôle dans le déclenchement de ces crises.

On a observé que le taux plasmatique de noradrénaline augmentait trois heures avant la migraine du réveil chez les patients qui présentent ce type de céphalée (10).

**b-La dopamine** s'avère plutôt liée au terrain migraineux. On a pu espérer mieux définir les « vrais migraineux » par la mise en évidence d'une hypersensibilité dopaminergique (13).

La dopamine libérée par les plaquettes sanguines interviendrait dans les phénomènes digestifs liés à la migraine.

**c-La tyramine**, amine proche des catécholamines, serait responsable de certaines migraines alimentaires. On la retrouve dans certains fromages, dans les chocolats et les oeufs. Nous reverrons ces aliments dans le chapitre consacré aux facteurs déclenchants des crises de migraine.

La tyramine interviendrait dans la genèse de l'accès migraineux, davantage par un mécanisme enzymatique au niveau plaquettaire (avec libération de sérotonine) que par un mécanisme vasculaire direct (24).

**d-La phényléthylamine**, présente dans le chocolat, provoque l'apparition de crises chez les migraineux qui la métabolisent et l'inactivent très mal (24).

**e-L'histamine** (vasodilatatrice) joue un rôle beaucoup plus incertain dans l'accès migraineux. Les antihistaminiques H1 et H2 sont notamment inactifs sur la migraine (24).

### **C - Les acides gras libres -**

Au cours du stress, ou après une prise d'alcool, on observe une libération de catécholamines qui entraîne une libération d'acides gras libres (A.G.L.) (14). Parmi ceux-ci, l'acide linoléique peut voir son taux sanguin augmenter de 137 p. cent, or, il se trouve qu'il est un puissant inducteur de la libération de sérotonine plaquettaire et le précurseur des prostaglandines vasodilatatrices.

### **D - Les prostaglandines -**

Leur lien avec la crise migraineuse tient au fait que la prostaglandine E1 a un effet vasodilatateur sur les vaisseaux sanguins, et que le thromboxane A2 et la prostaglandine F2 alpha ont une action vasoconstrictrice.

### **E - La bradykinine -**

C'est un peptide ayant une forte action dilatatrice. Il abaisse le seuil de la douleur et favorise l'œdème péri-artériel (26).

***DEUXIEME PARTIE :***  
**LES ANTIMIGRAINEUX**

## **DEUXIEME PARTIE : LES ANTIMIGRAINEUX**

### **I - LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE LA CRISE MIGRAINEUSE -**

1. Les antalgiques
2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
3. Les dérivés de l'ergot de seigle
4. Le sumatriptan

### **II - PREVENTION DE LA MIGRAINE PAR UN TRAITEMENT DE FOND -**

1. Les stabilisants du tonus vasculaire
2. Les bêta-bloquants
3. Les anti-sérotoninergiques
4. Un alpha-bloquant
5. Les anti-agrégants plaquettaires
6. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
7. Les anti-dépresseurs
8. Le lithium

### **III - TRAITEMENTS DE L'ETAT DE MAL MIGRAINEUX -**

### **IV - TRAITEMENTS DE LA MIGRAINE DE L'ENFANT -**

1. Traitement de la crise
2. Traitement préventif

### **V - TRAITEMENTS DE LA MIGRAINE CATAMENIALE -**

1. Cycles spontanés
2. Cycles artificiels

**DEUXIEME PARTIE : LES ANTIMIGRAINEUX (suite)****VI - LES THERAPEUTIQUES ANNEXES -**

- 1.L'homéopathie
- 2.La phytothérapie
- 3.L'oligothérapie
- 4.La crénothérapie ou le thermalisme
- 5.L'acupuncture
- 6.La mésothérapie
- 7.Les manipulations cervicales
- 8.La relaxation
- 9.Le « biofeedback »

Avant tout traitement médicamenteux de la migraine, il faut étudier précisément le malade et sa maladie.

Pour cela, on essaiera de connaître le nombre et l'intensité des crises qu'il ressent, leur fréquence, leur durée et leur ampleur en notant l'association de nausées ou de vomissements.

Il est également important de savoir si le malade a, habituellement, recours à un ou des antalgiques, et dans ce cas là, lesquels et dans quelle mesure ceux-ci le soulagent-ils.

Il faudra faire le tour avec lui de tout ce qui lui semble pouvoir être lié à ses accès migraineux, tant au point de vue du terrain psychologique personnel que des habitudes qui le lient à ses crises.

Il faudra bien garder à l'esprit que la migraine ne se manifeste par aucun phénomène biologique mesurable et que, quel que soit le médicament proposé, la réceptivité et l'appréciation quant à son efficacité restent très personnelles et subjectives.

De plus, cette affection est caractérisée par un effet placebo particulièrement prononcé, dont la fréquence est d'environ 20 p. cent dans la plupart des études préventives (85).

Pour essayer de déterminer l'efficacité d'un traitement antimigraineux, on fait appel à des essais contrôlés en double aveugle, soit avec un placebo, soit avec un autre produit d'efficacité prouvée.

Puis, la thérapeutique se met en place avec la malade. Le choix de celle-ci sera minutieux, en tenant compte des contre-indications et des complications possibles propres à chacun, mais aussi des effets secondaires plus ou moins importants selon le malade.

Dans cette deuxième partie, consacrée aux antimigraineux en général, nous commencerons par parler des médicaments de la crise, ceux-là étant curatifs, puis nous passerons aux thérapeutiques de fond, celles-ci étant à visée préventive.

Ensuite, nous parlerons des traitements de la migraine cataméniale qui est très fréquente dans la population féminine, migraineuse ou non.

Puis, nous verrons les traitements de la migraine de l'enfant, dont le diagnostic reste délicat.

Enfin, nous terminerons le tour de tous les traitements médicamenteux, par ceux proposés dans le cas de l'état de mal migraineux.

Nous concluons cette partie par toutes les thérapeutiques annexes comme l'homéopathie, la phytothérapie, l'oligothérapie, la crénothérapie, l'acupuncture, la mésothérapie, les manipulations cervicales, les techniques de relaxation et le « biofeedback ».

## **I - LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE LA CRISE MIGRAINEUSE -**

Le traitement de la crise de migraine a pour but de diminuer la sévérité et la durée des crises (67).

Quatre groupes de substances ont une efficacité démontrée :

- .les antalgiques ;
- .les anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- .les dérivés de l'ergot de seigle ;
- .le sumatriptan.

D'autres médicaments comme la caféine, les anxiolytiques ou les antiémétiques peuvent être des adjuvants utiles.

### **1 - LES ANTALGIQUES -**

Bien que non spécifiques de la migraine, les antalgiques représentent, en pratique, une arme importante dans l'arsenal thérapeutique utilisé pour traiter la crise de migraine (40).

Ces traitements sont symptomatiques et s'adressent à la douleur lors de la crise.

Ces antalgiques sont très souvent présents en associations.

**a - Le paracétamol - Doliprane\* - Dafalgan\* - Efferalgan\* - Claradol\* - Paralyoc\* -**

Médicament surtout utilisé en cas de céphalées banales.

Ce produit présente, outre son efficacité, l'avantage d'une bonne tolérance et la possibilité d'une répétition des prises sans inconvénients (en respectant, bien sûr, les doses maximales) (88).

Le paracétamol doit être absorbé le plus tôt possible, dès les premiers signes de l'accès, sinon il peut y avoir risque d'inefficacité.

Dose initiale : 500 mg à 1 g.

C'est une molécule que l'on retrouve associée dans de nombreuses spécialités :

.à la codéine dans le Gelumaline\* - Lindilane\* - Prontalgine\* - Véganine\* - Codoliprane\* - Efferalgan codéiné\* - Dafalgan codéiné\* - Panadol\* - Sédarène\* - Acétalgan\* - Salgydal\* ;

.au dextropropoxyphène dans le Di-Antalvic\* - Propofan\* ;

.à la caféine dans le Claradol caféiné\* - Lamaline\* - Gelumaline\* - Propofan\* - Prontalgine\* ;

.à l'aspirine dans l'Actron\* - Propofan\* - Véganine\* ;

.à la noramidopyrine dans le Salgydal\*.

Les autres antalgiques plus puissants sont à utiliser d'une manière moins systématique. Il est conseillé de prendre deux comprimés ou un suppositoire, selon la forme utilisée, au tout début de la crise.

**b - La floctafénine - Idarac\* -**

Analgésiques purs ayant une excellente tolérance digestive mais leur activité est variable selon les sujets.

Effets indésirables :

Réactions allergiques avec possibilité de choc anaphylactique. Il est impératif de les prendre en compte car elles s'avèrent relativement fréquentes et d'une gravité allant jusqu'à la mort dans certains cas.

**c - La phénacétine - Céquinyl\* -**

Effet indésirable :

Surveillance de la **fonction rénale** car on a noté des lésions de nécrose capillaire des reins.

**d - La noramidopyrine - Novalgine\* -**

Cette molécule est donnée comme étant la plus efficace pour toutes les douleurs rebelles et intenses. Son utilisation n'est pas justifiée en première intention.

Effet indésirable :

Elle présente une toxicité hématologique potentielle avec un risque d'**agranulocytose** mortelle imprévisible, indépendante de la dose administrée et de l'administration antérieure éventuelle.

Dans de nombreuses spécialités on retrouve la noramidopyrine associée à d'autres constituants :

- .à la **caféine** dans l'**Optalidon\* - Céfaline-Pyrazolé\*** ;
- .au **paracétamol** et à la **codéine** dans le **Salgydal\*** ;
- .à un **antispasmodique** dans la **Viscéralgine forte\* - Baralgine\* - Avafortan\* - Algo-Buscopan\***.

**e - Le dextropropoxyphène - Antalvic\* -**

C'est un analgésique morphinique mineur ayant un effet antalgique inférieur à la codéine. Il est considéré comme étant peu toxicomanogène aux doses thérapeutiques.

Cette molécule est utilisée de façon optimale en association :

- .au **paracétamol** dans le **Di-Antalvic\*** ;
- .au **paracétamol**, à l'**aspirine** et à la **caféine** dans le **Propofan\***.

## **2 - LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROÏDIENS -**

Voici près de quarante ans que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont commercialisés. Plus de vingt molécules sont présentes sur le marché français, correspondant à sept familles distinctes.

Ici, nous ne parlerons que des molécules dont l'efficacité a été prouvée pour cette indication, ceci à la suite de nombreux travaux.

Au fil des ans, des progrès ont été réalisés, donnant une meilleure connaissance de leur mécanisme d'action, de leurs différences selon les molécules et de leurs effets indésirables. Ces derniers sont bien entendu plus nombreux lors de la prise au long cours qu'en cas de crises peu fréquentes (82).

Dans les années 1960, Sicuteri (82) fit une série de travaux avec l'indométacine qui donna des résultats positifs dans le traitement de la migraine : tout d'abord dans le traitement de la crise, puis dans le traitement de fond.

Depuis, l'utilisation de nombreux AINS est largement justifiée.

### Mécanisme d'action (82) :

L'activité pharmacologique des AINS est la réduction ou la suppression des conséquences de la réaction inflammatoire, sans préjuger de son étiologie ou de son mécanisme. Ils sont caractérisés par un certain nombre de propriétés, dont avant tout, l'inhibition plus ou moins importante de la synthèse des prostaglandines.

L'intérêt des AINS dans le traitement de la migraine, en particulier de la crise migraineuse, repose sur :

- le caractère douloureux de celle-ci ;
- l'hypothèse de l'inflammation stérile ;
- le rôle proposé aux plaquettes dans le déclenchement des crises.

## A - Les salicylés -

L'aspirine - Aspégic\* - Catalgine\* - Aspirine pH8\* - Solupsan\* -  
Apirine Upsa\* - Aspro\* - Kardégic\* - Juvépirine\* -

C'est peut-être le médicament le plus utilisé en cas de crise migraineuse. Sur ce produit, l'automédication est très importante.

Ross-Lee et coll. ont montré que l'aspirine était toujours efficace chez 47 p. cent des patients, parfois efficace chez 27 p. cent des patients, rarement ou jamais chez 31 p. cent (92).

L'expérience clinique suggère que la migraine répond mieux à l'aspirine, d'autant que le sujet est jeune et que la maladie migraineuse n'est pas trop ancienne.

Dose initiale : 500 mg à 1 g.

L'intérêt de l'aspirine est double : la molécule peut avoir, selon son dosage, une action curative ou préventive. En effet, selon une étude américaine, 325 mg d'aspirine pris un jour sur deux diminueraient la fréquence globale des migraines de 20 p. cent (60).

De nombreuses spécialités renferment la molécule d'aspirine associée à d'autres produits actifs comme :

- .la codéine dans la Véganine\* - Sédaspir\* ;
- .la caféine dans le Propofan\* - Métaspirine\* - Sédaspir\* - Actron\* ;
- .le paracétamol dans l'Actron\* - Propofan\* - Véganine\* ;
- .le dextropropoxyphène dans le Propofan\* ;
- .le métoclopramide dans le MigPriv\*. L'activité de cette dernière association est supérieure à celle de l'aspirine seule, car le métoclopramide excite la motilité gastro-intestinale et permet ainsi d'obtenir une concentration plasmatique maximale plus haute et plus rapide (82).

## **B - Les dérivés de l'acide propionique -**

### **a - Naproxène - Apranax\* - Naprosyne\* -**

Plusieurs études ont montré une très grande efficacité de cette molécule tant pour la durée que pour la sévérité de la céphalée.

D'autres travaux ont prouvé la supériorité du naproxène par rapport au tartrate d'ergotamine pour réduire la sévérité des crises, mais il n'y a pas de différence significative entre les deux produits quant à la durée de celles-ci (82).

Dose initiale : 750 mg à 825 mg.

### **b - Ibuprofène - Nurofen\* - Advil\* - Algifène\* - Brufen\* - Dolgit\* - Gélufène\* - Tiburon\* -**

Lors d'une étude, l'ibuprofène s'est révélé significativement supérieur au paracétamol pour réduire la sévérité et la durée de la céphalée. Par contre, il n'y avait pas de différence pour les nausées et vomissements (82).

Dose initiale : 800 mg.

### **c - Flurbiprofène - Cébutid\* -**

De très bons résultats ont été trouvés dans une étude contre placebo. En effet, le flurbiprofène s'avère extrêmement efficace et est utilisé très largement notamment dans les migraines cataméniales.

Dose initiale : 100 mg.

### **d - Diclofénac - Voltarène\* - Xenid\* - Voldal\* -**

Des travaux réalisés contre placebo ont conclu à une différence significative en faveur du diclofénac, mais les résultats restent moins probants que pour les autres molécules de ce groupe.

Dose initiale : 50 mg à 100 mg.

## C - Les anthraniliques ou fénamates -

### Acide méfénamique - Ponstyl\* -

D'après des études faites en comparaison avec le paracétamol, on obtient de bons résultats pour cette molécule. On remarquera une activité antalgique encore plus importante dans le cas des migraines cataméniales.

Dose initiale : 500 mg.

## D - Les indoliques -

### Indométacine - Indocid\* - Chrono Indocid\* - Ainscril LP\* -

Il a été le premier AINS à être testé afin de pallier à la douleur de la crise migraineuse. Les résultats ont été très satisfaisants et il reste un des AINS les plus efficaces pour cette indication.

Dose initiale : 100 mg.

L'utilisation des AINS dans l'accès migraineux est largement justifiée. Les études réalisées portent sur quelques molécules, mais compte-tenu des résultats obtenus, on peut penser que, dans cette indication, tous les AINS soulageraient la douleur de la crise.

Cette efficacité paraît se maintenir au cours du temps. Mais, est-elle la même selon le type de migraine? Seulement, il reste à préciser leur tolérance au long cours ou en prises répétées fréquentes.

Quant à la voie d'administration, elle ne paraît pas avoir d'importance pour l'efficacité, mais peut-être pour le délai de cette efficacité. Par contre, les effets indésirables, eux, varient avec la voie d'administration.

Les principaux effets indésirables, communs à tous les AINS, sont les troubles digestifs. Ce qui entraîne une contre-indication dans le cas, d'ulcères gastro-duodénaux. D'autres contre-indications sont la grossesse, l'allaitement. Pour la voie rectale, la contre-indication principale est la rectorragie.

### **3 - LES DERIVES DE L'ERGOT DE SEIGLE -**

Ce groupe comprend, outre l'ergotamine, la dihydroergotamine (DHE). Ces deux substances sont administrées par voie orale, rectale ou parentérale, seules ou associées à la caféine ou à un antiémétique, plus rarement à un analgésique ou à un sédatif (85).

#### **a - Tartrate d'ergotamine - Gynergène caféiné\* - Migwell\* -**

Le tartrate d'ergotamine est le traitement le plus puissant de la crise migraineuse (32). Il est efficace dans 75 p. cent des accès (24). Il est utilisé lorsque les antalgiques et les anti-inflammatoires sont inefficaces (32).

##### Mécanisme d'action :

Ce dérivé n'a pas de propriétés antalgiques. Il agit sur l'évolution de la crise migraineuse en corrigeant les anomalies vasomotrices contemporaines de la céphalée. La vasoconstriction induite par l'ergotamine siège préférentiellement au niveau du territoire carotidien externe où elle se comporte comme un agoniste partiel sérotoninergique mais aussi alpha adrénergique (98).

Dose initiale : voie orale - 1 cp. (cp. à 1 ou 2 mg)

voie rectale - 1 supp. (supp. à 2 mg)

**doses maximales : 6 mg/jour et 10 mg/semaine.**

Si la première dose est inefficace, elle peut être répétée trente minutes plus tard. Au-delà, les prises ultérieures sont peu utiles (8).

Comme tout traitement de l'accès migraineux, l'ergotamine doit être employée le plus tôt possible, dès le début de la céphalée.

Contre-indications : .grossesse/allaitement ;  
 .artériopathie des membres inférieurs ;  
 .insuffisance coronarienne ;  
 .hypertension artérielle ;  
 .syndrome de Raynaud ;  
 .insuffisance hépatique ;  
 .enfant de moins de 10 ans.

Effets indésirables : Ils sont de deux types.

Les risques mineurs sont fréquents, à type de nausées et de vomissements.

Les risques graves sont rares, représentés essentiellement par l'accoutumance et l'ergotisme (18).

L'accoutumance peut aboutir à un véritable état de mal migraineux.

L'**ergotisme** chronique ne s'observe que dans des cas d'abus en tartrate d'ergotamine. Ce surdosage apparaît à la suite de la prise de doses quotidiennes excessives répétées sur plusieurs jours ou des doses journalières normales mais quotidiennement renouvelées pour un traitement au long cours. L'ergotamine n'est pas un traitement de fond à visée préventive. Il ne doit être utilisé que de manière discontinue comme traitement symptomatique de la crise, en respectant les règles de posologie (85).

Les signes cliniques de l'ergotisme sont des céphalées et des manifestations circulatoires. S'ils se prolongent, cela peut aboutir à une gangrène. L'héparine et les vasodilatateurs puissants, et tout particulièrement le nitroprussiate en perfusion, en sont le traitement le plus efficace (85).

Associations à proscrire :

L'association avec un antibiotique du groupe des **Macrolides** (érythromycine, roxithromycine, josamycine) favorise de façon accrue la survenue d'accidents ischémiques des extrémités.

L'association aux bêta-bloquants doit aussi être faite avec prudence pour les mêmes raisons.

Associations bénéfiques :

Déjà, en 1951, Fried et Von Storch montraient que l'effet thérapeutique de l'association ergotamine-caféine était supérieur à celui de l'ergotamine seule : l'action est plus rapide et l'efficacité plus grande (96). D'ailleurs, le tartrate d'ergotamine n'existe plus en France, depuis fin 1986, que sous forme d'association à la caféine. L'intérêt de celle-ci a été amplement démontré : la biodisponibilité accrue de l'ergotamine, l'augmentation de l'élimination urinaire et l'accélération de l'absorption digestive.

L'association du tartrate d'ergotamine à un antihistaminique H1, la **cyclizine**, vise à minimiser les effets émétisants (98). On la retrouve dans le Migwell\*.

**b - Dihydroergotamine - Dihydroergotamine Sandoz\* -  
Diervo-Spray\* -**

La dihydroergotamine par voie orale ne peut être retenue pour le traitement en aigu de la crise de migraine, du fait d'une absorption incomplète et d'un effet de premier passage hépatique important. Par contre, nous reverrons largement cette utilisation dans le traitement de fond de la maladie migraineuse (53).

Dans le traitement de l'accès migraineux, nous allons parler des voies parentérale et nasale.

Mécanisme d'action :

Ce dérivé est, comme le tartrate d'ergotamine, un agoniste partiel sérotoninergique mais aussi alpha-adrénergique. La différence réside dans le fait qu'il possède un tropisme particulier pour le territoire veineux (98).

Pharmacocinétique :

L'administration de dihydroergotamine (DHE) sous forme de spray nasal est une alternative intéressante de la voie injectable (85).

En effet, l'absorption par voie nasale est très rapide et la biodisponibilité est importante. Ces deux points sont de grands atouts quand il s'agit de soulager rapidement une crise de migraine.

Dose initiale : voie parentérale - 1 mg (SC - IM) (amp. à 1 mg)

**doses maximales : 1 mg/inj et 2 mg/jour.**

voie nasale - 1 pulvérisation/narine (pulv. à 1 mg)

**doses maximales : 2 mg/prise, 4 mg/jour, 24 mg/sem.**

Si nécessaire, 15 à 30 minutes après, renouveler l'administration.

Une utilisation le plus tôt possible, dès le début de l'accès, est toujours préférable dans le traitement de la crise migraineuse.

Remarques pour la forme spray :

Chaque dispositif est dosé à 4 mg, ce qui représente deux pulvérisations dans chaque narine (c'est la dose maximale journalière). En aucun cas, un autre dispositif ne devra être utilisé dans la même journée.

Dans chaque boîte de Diergo-Spray\*, on a un dispositif pulvérisateur et une ampoule contenant le principe actif. Ce système, à usage unique, doit être préparé et utilisé au moment de la crise. Il ne faut pas le conserver au-delà de 24 heures après ouverture de l'ampoule.

L'utilisation et l'efficacité restent identiques en cas de rhinite aiguë ou d'administration simultanée d'un vasoconstricteur local.

Contre-indications : Elles restent identiques à celles du tartrate d'ergotamine.

Effets indésirables :

On a observé des réactions locales transitoires à type d'obstruction nasale ou rhinorrhée.

Le syndrome nauséux est plus rare qu'avec le tartrate d'ergotamine.

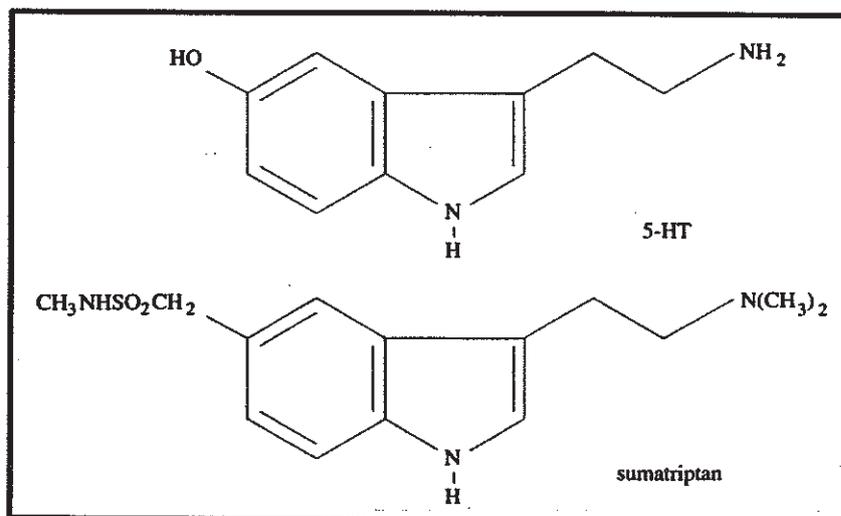
Associations à proscrire : Comme pour le tartrate d'ergotamine, ne pas l'associer aux Macrolides et éviter avec les bêta-bloquants.

Associations bénéfiques : Ce sont les mêmes que pour le tartrate d'ergotamine c'est-à-dire la caféine.

## 4 - LE SUMATRIPTAN -

Les travaux menés sur la sérotonine et sur ses récepteurs impliqués dans la crise de migraine ont permis de développer le sumatriptan, agoniste spécifique et sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (sous-type 5-HT<sub>1D</sub>) à la sérotonine prédominants au niveau des vaisseaux crâniens impliqués dans la crise de migraine.

Le sumatriptan est structurellement identique à la sérotonine (5-HT ou 5-hydroxytryptamine) (79) (Figure 4).



**Figure 4 :** *Structure chimique de la sérotonine (5-HT) et du sumatriptan (54).*

Le sumatriptan est commercialisé, par les laboratoires Glaxo, sous le nom d'Imigrane\*. Il est disponible en pharmacie depuis le 26 septembre 1994.

Nous allons aborder toutes les caractéristiques de cette molécule qui révolutionne le traitement de la crise migraineuse.

## A - Mécanisme d'action -

La physiopathologie de la migraine demeurant encore mal connue, le mécanisme d'action précis du sumatriptan reste hypothétique.

Deux théories principales s'affrontent :

1. Le principe actif induit une **vasoconstriction** cérébro-méningée, par activation des récepteurs post-synaptiques 5-HT<sub>1</sub>, situés sur les cellules musculaires de la paroi vasculaire (38).

Cette explication de l'efficacité du sumatriptan par le biais d'une vasoconstriction s'intègre à la théorie vasomotrice classique de la migraine qui fait jouer à la vasodilatation extra et intracérébrale un rôle déterminant dans la pathogénie de la céphalée migraineuse (22).

2. Le principe actif induit une **inhibition de l'inflammation neurogène**. Cette réaction a lieu au niveau des méninges et bloque la neurotransmission de la douleur par le nerf trijumeau, par activation des récepteurs pré-synaptiques 5-HT<sub>1</sub>, situés sur les fibres terminales du nerf trijumeau autour des vaisseaux sanguins des méninges (38).

Cette théorie est basée sur l'hypothèse, proposée par Moskowitz, d'une inflammation neurogène, résultant de l'activation du système trigémino-vasculaire, comme substrat physiopathologique de la crise de migraine (22).

Dans les deux hypothèses, le nerf trijumeau joue un rôle important dans la transmission centrale de la douleur (38).

Il a été montré que le sumatriptan est aussi responsable d'une vasoconstriction au niveau de l'artère cérébrale moyenne et de la carotide interne. Le rôle de cette vasoconstriction dans l'effet anti-migraineux n'est pas encore élucidé.

Le sumatriptan administré par voie orale est dépourvu d'effet non seulement sur les artérioles, mais aussi sur les phénomènes neurophysiologiques de la « cortical spread depression ». Ceci pourrait expliquer l'absence d'effets manifestes de la molécule sur les phénomènes d'aura (38).

## **B - Sort du médicament -**

Les caractéristiques pharmacocinétiques du sumatriptan sont les suivantes :

.Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité est en moyenne de 96 p. cent et le pic plasmatique est atteint en 25 minutes.

.La demi-vie d'élimination est de 2 heures.

.Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (14 à 21 p. cent).

.Près de 80 p. cent de la clairance totale est extra-rénale, l'élimination étant principalement métabolique.

.Le principal métabolite est l'acide indole acétique, analogue du sumatriptan, dépourvu d'action pharmacologique. Il est principalement excrété dans les urines sous forme d'acide libre et de glucuro-conjugué.

.Chez l'adulte, la pharmacocinétique du sumatriptan n'est pas affectée par la crise de migraine.

.Chez le sujet de plus de 65 ans, non migraineux, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement différents.

## **C - Indications -**

.**Traitement aigu de la crise de migraine sévère**, lorsque les autres traitements de la crise migraineuse n'ont pas été efficaces au cours des crises précédentes.

.**Traitement aigu de la crise d'algie vasculaire de la face.**

## **D - Efficacité -**

Le critère principal de jugement a été **l'amélioration ou la disparition de la céphalée** (22).

Un succès thérapeutique était défini (selon les critères proposés en 1988 par l'International Headache Society, I.H.S.) comme la diminution de la sévérité des céphalées de « sévère » ou « modérée » (degré 3 ou 2) à « légère » ou « absente » (degré 1 ou 0).

Lorsque l'on évalue l'efficacité d'un médicament anti-migraineux, il faut faire une distinction entre deux paramètres :

**1.L'efficacité initiale** du médicament : il inhibe tous les symptômes qui apparaissent pendant la phase céphalique d'une crise migraineuse, qu'elle s'accompagne ou non d'aura (38).

Des études ont été faites avec les trois formes d'administration existant pour ce médicament, en France seule la forme injectable est disponible.

Deux heures après la prise d'un comprimé à 100 mg, on a montré une efficacité dans 50 à 67 p. cent des cas (22). Après quatre heures, 77 p. cent des patients se sentent beaucoup mieux (38).

Par voie nasale, deux heures après la prise de 40 mg, on a une amélioration chez 75 p. cent des sujets (22).

Après administration sous-cutanée de 6 mg de sumatriptan, un succès thérapeutique est observé dès la dixième minute. On a une disparition des symptômes de crise en une heure dans environ 75 p. cent des cas, et en deux heures dans 86 à 92 p. cent des cas (38).

L'efficacité initiale est excellente, quelque soit la forme utilisée.

Il est à noter que le sumatriptan est totalement inefficace chez environ 15 p. cent des patients (38). Il s'agit souvent de migraines exclusivement menstruelles chez la femme.

Si, lors d'une crise, la première dose de sumatriptan est insuffisante, il est inutile d'en administrer une seconde pour traiter cette même crise. Par contre, une seconde dose est indiquée en cas de récurrence migraineuse (111).

**2.La récurrence migraineuse (« headache recurrence »)** reste présente avec le sumatriptan dans 30 à 40 p. cent des cas traités. On observe, initialement, une nette régression des symptômes de crise, puis on a une réapparition de la céphalée et des phénomènes associés dans les 24 à 48 heures (38).

Ces rechutes constituent un phénomène encore mal connu qui pourrait être lié à la brièveté de la demi-vie plasmatique du produit, qui est de l'ordre de deux heures. Il reste à déterminer si un sumatriptan d'action plus longue pourrait minimiser, voire supprimer, ce phénomène de rechutes (22).

Les récurrences migraineuses sont d'ailleurs fréquentes, même après le traitement d'une crise par l'ergotamine (au moins 30 p. cent), le paracétamol ou l'aspirine, et ne sont pas spécifiquement liées au sumatriptan (38).

#### Sumatriptan et aura migraineuse :

Le sumatriptan est destiné uniquement à faire disparaître les symptômes qui surviennent durant la phase céphalalgique d'une crise migraineuse. Il n'est pas destiné au traitement des phénomènes d'aura qui précèdent parfois ces crises (38).

Selon son mécanisme d'action vasoconstricteur, il pourrait même aggraver ces phénomènes de l'aura migraineuse.

Il est inutile d'utiliser le sumatriptan pendant la phase d'aura neurologique. En effet, dans ce cas-là, il n'empêche pas la survenue de la céphalée (22).

En cas de crises migraineuses s'accompagnant d'aura, le sumatriptan garde toute son efficacité s'il est administré après la disparition des phénomènes d'aura (38).

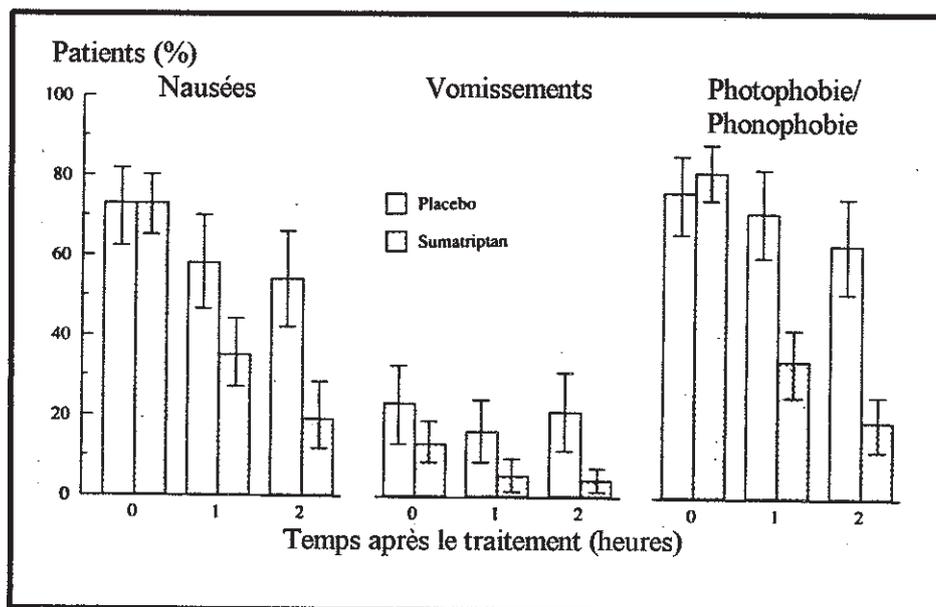
### Sumatriptan et symptômes associés à l'accès migraineux :

L' **efficacité** de cette molécule est démontrée pour tous les autres symptômes de la crise migraineuse : **nausées, vomissements, phono et/ou photophobie.**

Une étude montre que l'incidence de la réunion de ces symptômes associés est significativement abaissée dans le traitement avec le sumatriptan par rapport au placebo.

Nous allons parler de la supériorité de cette molécule à réduire les nausées, vomissements et/ou photophobie/phonophobie dans le cadre d'un traitement par voie sous-cutanée, seule forme disponible actuellement en France.

Avant le traitement, 91 p. cent des patients présentaient au moins un de ces symptômes, mais deux heures après la première injection 75 p. cent de ceux traités avec le sumatriptan étaient libérés de ces symptômes contre 29 p. cent pour le placebo (27) (Figure 5).



**Figure 5 :** Incidence des nausées, vomissements et photophobie/phonophobie sur les patients 1 ou 2 heures après l'auto-administration de 6 mg de sumatriptan ou de placebo par voie sous-cutanée (27).

### Sumatriptan et qualité de vie :

Des essais montrent que, chez des patients souffrant de crises de migraines sévères par leur intensité, leur fréquence et leur retentissement sur les activités de la vie quotidienne, le sumatriptan est supérieur aux traitements usuels de l'accès migraineux pour le soulagement de tous les symptômes de la crise et l'**amélioration de la qualité de vie** (35).

### Sumatriptan et crise de migraine en cours :

Contrairement aux données concernant d'autres antimigraineux, notamment l'ergotamine, le sumatriptan est efficace quel que soit le délai entre le début de la crise et la prise du médicament. Il est **efficace même si la crise est déjà installée**.

### Sumatriptan et essais contrôlés :

L'efficacité du sumatriptan dans la crise migraineuse a d'abord été démontrée dans une étude pilote avec la forme intra-veineuse (forme maintenant contre-indiquée), puis confirmée ultérieurement pour les autres modalités d'administration, à savoir les **formes orale, sous-cutanée et nasale** (22).

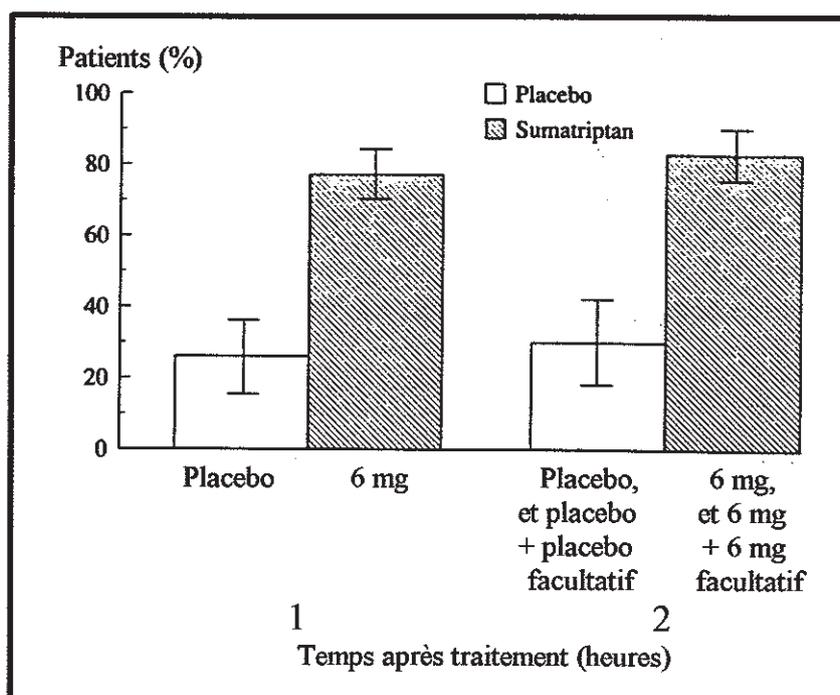
Nous ne rapporterons, ici, que les résultats obtenus pour la voie sous-cutanée. En effet, elle est, à ce jour, la seule forme disponible en France.

Ces très nombreuses études ont été réalisées à travers le monde entier sur des patients âgés de 18 à 65 ans.

### Sumatriptan contre placebo :

Dans les études effectuées contre placebo, la différence est toujours significative.

L'amélioration de la céphalée du degré 3 ou 2 au degré 1 ou 0 en une heure a été obtenue chez 77 p. cent des patients traités avec le sumatriptan par rapport à 26 p. cent pour ceux traités avec le placebo ; on a même noté chez 31 p. cent des patients ayant pris le sumatriptan, une disparition complète de la douleur contre seulement 5 p. cent avec le placebo. Après deux heures, 83 p. cent de rémissions sont enregistrées avec le sumatriptan, contre 30 p. cent avec le placebo et, parmi ces patients, respectivement, 62 et 13 p. cent, étaient libérés de toute douleur (27) (Figure 6).



**Figure 6 :** Amélioration de la sévérité de la céphalée (du degré 3 ou 2 au degré 1 ou 0) 1 heure après l'auto-administration de 6 mg de sumatriptan ou de placebo en sous-cutanée, et 2 heures après (plus une deuxième injection si besoin) (27).

La supériorité du sumatriptan contre le placebo a été clairement démontré par un besoin nettement moindre d'une seconde injection : 31 et 74 p. cent des patients, respectivement, ont fait une seconde injection. Parmi ces patients, 61 et 15 p. cent, respectivement, ont constaté un soulagement de la céphalée au bout de deux heures (27).

### Sumatriptan contre association tartrate d'ergotamine-caféine :

Le sumatriptan s'est montré plus efficace et plus rapide dans le traitement de la crise de migraine par rapport à l'association du tartrate d'ergotamine à 2 mg et de la caféine à 200 mg, soulageant non seulement la céphalée mais aussi les symptômes associés et réduisant le recours à un médicament de secours (56).

### Sumatriptan contre association aspirine-métoclopramide :

Dans cet essai, le sumatriptan s'est révélé non différent statistiquement de l'association de l'aspirine à 900 mg et du métoclopramide à 10 mg. Cependant, il y avait une différence significative en faveur du sumatriptan sur l'ensemble des autres paramètres, notamment le recours à un traitement de secours (22).

## **E - Posologie -**

**1 injection sous-cutanée/crise (6 mg de sumatriptan/inj.).  
dose maximale - 2 injections/jour (12 mg/jour).**

Pour une crise donnée, en cas d'échec, une deuxième injection est inefficace.

En cas de réapparition de la céphalée, une deuxième injection peut être administrée en respectant un **intervalle d'au moins une heure entre les deux injections.**

## F - Effets indésirables et tolérance -

La tolérance du sumatriptan s'est avérée bonne dans toutes les études.

Des effets secondaires mineurs apparaissent dans 70 p. cent des cas au cours des dix minutes qui suivent l'injection sous-cutanée. Il disparaissent d'eux-mêmes en moins de trente minutes et ne sont pas considérés comme invalidants par le patient.

Ces effets indésirables mineurs sont à type de :

- .fourmillements ;
- .sensation de lourdeur ou d'oppression au niveau des bras, du thorax et de la tête ;
- .bouffées de chaleur, vertiges ;
- .fatigue, lassitude, somnolence ;
- .douleur ou brûlure au point d'injection ressenties seulement chez 10 p. cent des patients utilisant l'auto-injecteur.

Chez 5 p. cent des patients, l'utilisation de sumatriptan entraîne une **oppression thoracique** de courte durée qui ne s'accompagne pas d'altérations électrocardiographiques. La douleur est extrêmement rare. Le mécanisme de ces manifestations est inconnu.

En outre, certains rapports font état de patients victimes de douleurs thoraciques secondaires à l'utilisation de sumatriptan. Ces douleurs irradiaient parfois vers le bras ou l'épaule et s'accompagnaient d'altérations électrocardiographiques « ischémiques » (38).

Il est nécessaire de faire un bilan cardio-vasculaire chez les patients ayant des antécédents, et de respecter les contre-indications cardiaques.

Comme le sumatriptan est un nouveau médicament, nous disposons encore de relativement peu de données concernant ses **effets à long terme**. On a montré, après une utilisation quasi quotidienne dans le cas d'algie vasculaire de la face, que le produit avait la même efficacité qu'au début (38). Les effets indésirables associés à l'utilisation du sumatriptan ne paraissent pas changer en administration au long cours (79).

## G - Contre-indications -

- .antécédents d'infarctus du myocarde ;
- .angor d'effort et/ou de repos ;
- .maladie et syndrome de Raynaud ;
- .hypertension artérielle non contrôlée ;
- .antécédents d'infarctus cérébral ;
- .enfants ;
- .sujets âgés de plus de 65 ans.

## H - Associations à proscrire -

Avec l'**ergotamine** et la **dihydroergotamine**, quelle que soit la voie d'administration, il y a un risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets vasoconstricteurs.

Un délai de 24 heures doit être respecté avant l'administration de **sumatriptan**. De même, aucun médicament contenant de l'ergotamine ne doit être administré dans les 6 heures qui suivent une injection sous-cutanée de **sumatriptan**.

Avec les antidépresseurs tels que les **IMAO**, les **imipraminiques**, la **fluoxétine (Prozac\*)** et la **fluvoxamine (Floxyfral\*)**, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, il y a risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets sérotoninergiques.

## **I - Mise en garde -**

Des symptômes transitoires, y compris des **douleurs thoraciques**, parfois intenses peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'administration de sumatriptan. Ces douleurs thoraciques peuvent présenter tous les caractères d'une crise angineuse. Dans l'expérience acquise, elles ne sont qu'exceptionnellement reliées à un spasme coronaire. Il faut garder à l'esprit qu'un spasme coronaire peut se manifester sous forme d'un trouble du rythme ventriculaire.

## **J - Précautions d'emploi -**

.Respecter un délai d'au moins une heure entre deux injections de sumatriptan.

.En présence de facteur(s) de risque cardio-vasculaire (en particulier tabagisme), une attention particulière doit être portée à l'évaluation du rapport bénéfice/risque et à la surveillance du patient. La même vigilance s'impose chez les sujets sous médicaments contenant de la nicotine.

.Le sumatriptan doit être administré avec précaution en cas d'insuffisance hépatique.

.En l'absence de données, l'administration de sumatriptan est déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante.

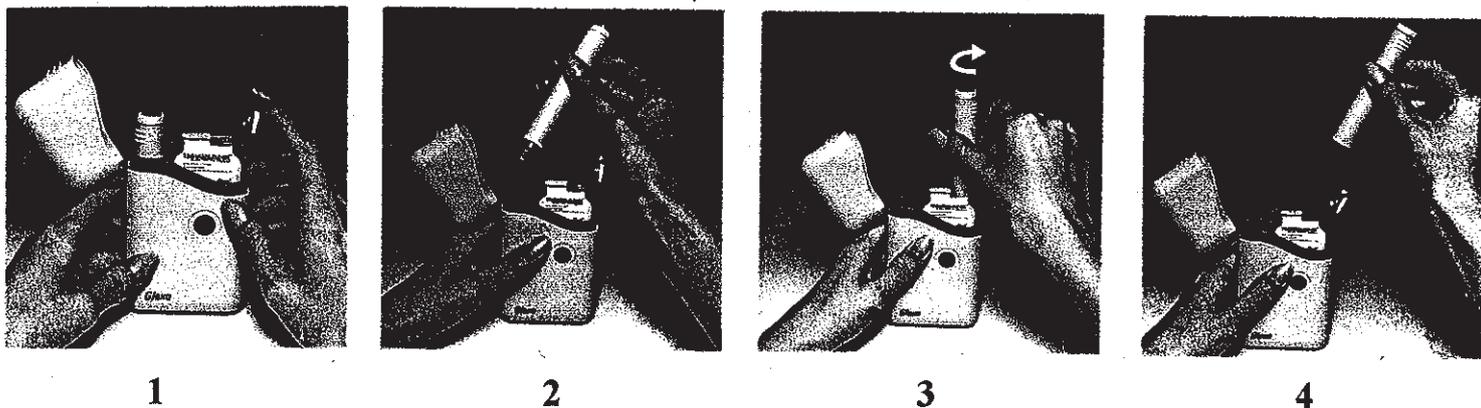
## **K - Mode d'emploi -**

Dans le boîtier ***Imigrane\****, on trouve l'auto-injecteur et la recharge contenant une ou deux seringues pré-remplies.

***Imigrane\**** 6 mg/0,5 ml est une solution injectable pour voie sous-cutanée en seringue pré-remplie.

L'auto-injecteur doit permettre au patient migraineux une auto-administration au moment de la crise.

### **Premier temps : Chargement de l'auto-injecteur -**



1. Oter l'un des deux sceaux de sécurité protégeant chaque seringue, puis ouvrir le capuchon.

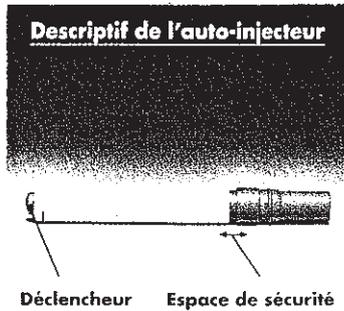
2. Retirer l'auto-injecteur du boîtier.

3. Enfoncer l'auto-injecteur dans la recharge, puis tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à blocage.

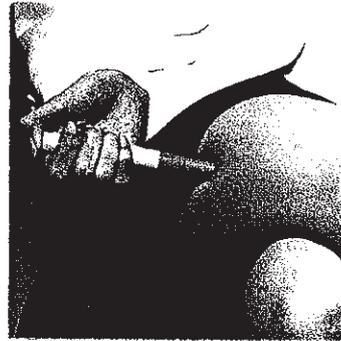
4. Tirer l'auto-injecteur vers le haut.

**L'auto-injecteur est chargé et prêt à être utilisé.**

### Deuxième temps : Utilisation de l'auto-injecteur -



5



6

5. L'espace de sécurité permet d'éviter le déclenchement involontaire de l'injection.

6. Appliquer fermement l'auto-injecteur sur le côté de la cuisse (pour éliminer l'espace de sécurité).

Appuyer sur le déclencheur.

**Maintenir l'auto-injecteur contre la cuisse pendant 10 secondes.**

### Troisième temps : Après l'auto-injection -



7



8

7. Enfoncer l'auto-injecteur dans l'espace vide de la recharge, et dévisser dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

8. Enfoncer l'auto-injecteur fermement dans le boîtier.

## **L - Présentation -**

Le sumatriptan est commercialisé en France depuis le 26 septembre 1994 sous le nom d'Imigrane\*.

Dans un souci de sécurité, la recharge a été spécialement conçue pour neutraliser les risques liés aux seringues usagées. En effet, après utilisation la seringue est replacée dans l'espace de la recharge où elle était avant l'injection. Cette recharge isole les seringues usagées.

Ce médicament se présente en boîte de une ou deux seringues avec ou sans auto-injecteur.

Les traitements de la crise de migraine actuellement disponibles sont multiples mais aucun ne l'est pour une auto-administration par voie sous-cutanée, en ambulatoire, par le patient (35).

Il n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

## **M - Stabilité -**

Elle est de 24 mois.

## **N - Conservation -**

Conserver à une température inférieure à + 30 °C et à l'abri de la lumière.

### **TABLEAU RECAPITULATIF DES TRAITEMENTS DE LA CRISE DE MIGRAINE**

	DCI	Voie d'administration	Dose initiale	Effets secondaires
<b>ANTALGIQUES</b>	<i>Paracétamol</i>	orale	500 mg à 1 g	= fonction rénale = agranulocytose
	<i>Floctafénine</i>	orale	200 à 400 mg	
	<i>Phénacétine</i>	orale	100 à 200 mg	
	<i>Noramidopyrine</i>	orale	500 mg	
	<i>Dextropropoxyphène</i>	orale	60 à 150 mg	
<b>A.I.N.S.</b>	<i>Aspirine</i>	orale/rectale	500 mg à 1 g	= troubles digestifs CI : ulcères gastro-duodénaux (f. orale), rectorragie (f. rectale)
	<i>Naproxène</i>	orale/rectale	750 à 825 mg	
	<i>Ibuprofène</i>	orale/rectale	800 mg	
	<i>Flurbiprofène</i>	orale/rectale	100 mg	
	<i>Diclofénac</i>	orale/rectale	50 à 100 mg	
	<i>Acide méfénamique</i>	orale/rectale	500 mg	
	<i>Indométacine</i>	orale/rectale	100 mg	
<b>DERIVES DE L'ERGOT DE SEIGLE</b>	<i>Tartrate ergotamine</i>	orale/rectale	1 à 2 mg	= ergotisme ne pas associer aux macrolides
	<i>Dihydroergotamine</i>	SC - IM/ nasale	1 mg 1 mg/narine	
<b>AGONISTE 5-HT1</b>	<i>Sumatriptan</i>	SC (auto- injecteur)	6 mg	

## **II - PREVENTION DE LA MIGRAINE PAR UN TRAITEMENT DE FOND -**

Le traitement de fond est indiqué chaque fois que la migraine retentit sur la vie socio-professionnelle et expose à l'abus des antalgiques ou des dérivés de l'ergot de seigle (7).

On estime invalidante la maladie migraineuse au-delà de trois crises par mois. A ce moment là, on met en place un traitement de fond qui ne « guérit » pas la migraine, mais qui a seulement un effet préventif des crises.

L'objectif de ce traitement est une réduction sensible de la fréquence et de la sévérité des accès, sans prétendre à leur complète éradication (36).

La prévention des migraines implique la prise quotidienne d'un médicament. Dans l'analyse du résultat, il faut tenir compte de l'effet placebo, estimé de 20 à 30 p. cent (26).

Le traitement de fond peut faire appel à de multiples catégories de médicaments, cette diversité venant corroborer le caractère multifactoriel de la maladie migraineuse, et permettant, par l'utilisation successive de plusieurs types de produits, de trouver le plus souvent un moyen de soulager le patient (40).

Nous étudierons successivement les différentes classes suivantes :

- .les stabilisants du tonus vasculaire ;
- .les bêta-bloquants ;
- .les anti-sérotoninergiques ;
- .un alpha-bloquant ;
- .les anti-agrégants plaquettaires ;
- .les anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- .les anti-dépresseurs ;
- .le lithium.

Quel que soit le choix du médicament, il doit tenir compte de ses effets secondaires, de ses contre-indications et des risques de complications liés à chaque malade.

Les associations de deux médicaments de fond sont à éviter car leur efficacité n'est pas prouvée. Par contre, l'association entre le traitement de fond et celui de la crise est recommandée (18).

## **1 - LES STABILISANTS DU TONUS VASCULAIRE -**

### **a - Dihydroergotamine - Ikaran\* - Séglor\* - Tamik\* - Dergiflux\* - Dergotamine\* - Dihydroergotamine\* -**

Nous avons déjà vu cette molécule précédemment, dans le traitement de la crise migraineuse. Elle était destinée, alors, à la voie parentérale ou nasale. Ici, pour le traitement de fond, nous ne verrons que les formes orales (gouttes, comprimés ou gélules à libération prolongée).

C'est à la fois le plus ancien et le plus utilisé des traitements prophylactiques. C'est un médicament employé en première intention.

Sa prise continue puis subcontinue prévient, dans au moins 70 p. cent des cas, la survenue de l'accès migraineux (42).

Selon une étude (3), le traitement par la dihydroergotamine (DHE) doit être poursuivi très longtemps mais, l'amélioration est souvent très rapidement obtenue (73% des cas à trois mois et 85% des cas à six mois). Malheureusement, l'arrêt du traitement provoque invariablement le retour des migraines, la reprise du traitement entraînant aussi invariablement leur disparition.

#### Mécanisme d'action :

La dihydroergotamine provoque une augmentation du tonus des artères extra-crâniennes et/ou une inhibition des shunts artérioveineux (98).

Ses effets vasoconstricteurs étant nettement moins accentués que ceux de l'ergotamine, on peut envisager une administration quotidienne, par voie orale, sans danger. En effet, cette molécule est très bien tolérée aux doses thérapeutiques.

Posologie : 9 mg/jour en trois prises (cp. ou gouttes).

Contre-indications : Ce sont à peu près les mêmes que pour l'ergotamine, à savoir :

- .insuffisance coronarienne ;
- .artériopathies ;
- .syndrome de Raynaud.

Effets indésirables :

Ils sont rares et mineurs, à type de nausées (pas de somnolence, ni de prise de poids).

A la différence de l'ergotamine, ce traitement n'expose pas au risque d'ergotisme.

Association à proscrire :

Comme pour l'ergotamine, éviter toute association à un antibiotique de la famille des Macrolides.

Remarque concernant le Séglor\* et l'Ikaran\* (5) :

Ces deux médicaments ont une forme galénique à libération prolongée. De ce fait, on les utilise dans le traitement des migraines matinales. Une corrélation entre la clinique et la biocinétique a prouvé l'efficacité des formes à libération prolongée plus de dix heures après son administration.

**b - Clonidine - Catapressan\* - Barclyd\* -**

On ne fera que citer cette molécule car elle reste peu utilisée dans cette indication. En effet, son emploi principal est l'hypertension artérielle.

L'effet bénéfique n'est pas formellement prouvé et l'inconstance des résultats ne permet pas de placer la clonidine parmi les antimigraineux de premier plan (85). Les résultats restent, malgré tout, supérieurs au placebo (66).

Mécanisme d'action (85) :

L'action préventive de cette molécule sur les céphalées migraineuses s'explique par sa propriété d'amortir les réactions vasculaires au niveau de la circulation crânienne.

Posologie : 75 à 100 µg/jour en deux prises (cp. à 150 µg).

Doses faibles non hypotensives.

Contre-indications : Psychoses dépressives graves.

Effets indésirables : Bouche sèche et somnolence diurne.

**c - Flunarizine - Sibélium\* -**

Son indication dans le traitement de fond de la migraine est récente (18). C'est un médicament de deuxième intention (71). Son utilisation principale reste les vertiges.

**Mécanisme d'action :**

C'est grâce à lui que la flunarizine s'est hissée parmi les antimigraineux majeurs. Par son action antagoniste calcique, elle interfère avec la vasoconstriction intracrânienne et l'hypoxie cérébrale qui caractérise la phase initiale de la crise migraineuse (85).

**Posologie :** 10 mg/jour en une prise le soir au coucher (cp. à 10 mg).

**Contre-indications :** .maladie de Parkinson ;  
 .antécédents de syndrome dépressif ;  
 .insuffisance cardiaque décompensée ;  
 .insuffisance hépatique.

**Effets secondaires :** .prise de poids ;  
 .syndromes extrapyramidaux ;  
 .états dépressifs.

L'efficacité des autres inhibiteurs calciques dans le traitement de fond de la migraine est moins bien établie :

**.Vérapamil - Isoptine\* - Arpamyl LP\* -**

**.Nifédipine - Adalate\* -**

**.Nicardipine - Loxen\* -**

**.Diltiazem - Tildiem\* - Mono-Tildiem\* - Bi-Tildiem\* - Dilrène LP\* -  
 Diacor LP\* - Deltazen LP\* -**

Les études faites (71) ne permettent pas de conférer à ces molécules une activité antimigraineuse certaine.

De gros espoir avaient été fondés sur la classe des inhibiteurs calciques mais seule la flunarizine a, jusqu'ici, fait preuve de son efficacité (84).

## **2 - LES BÊTA-BLOQUANTS -**

Les propriétés antimigraineuses des bêta-bloquants ont été décrites pour la première fois en 1966 par Rabkin (69).

Depuis, on a testé d'autres molécules de cette classe médicamenteuse et les résultats sont variables selon les produits.

Il existe actuellement cinq bêta-bloquants efficaces dans le traitement de fond de la migraine (18). Nous les verrons séparément après avoir énoncé les propriétés suivantes communes à tous.

### Mécanisme d'action :

Leur effet antimigraineux est indépendant du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (69). Leurs propriétés susceptibles de jouer un rôle seraient l'absence d'activité sympathomimétique intrinsèque, l'inhibition de la captation de sérotonine par les plaquettes et de leur agrégation, et peut-être, l'inhibition de la libération de sérotonine par les neurones sérotoninergiques centraux (32).

### Posologies :

Elles correspondent aux doses habituellement prescrites dans les autres indications (69). L'adaptation de la posologie se fait de façon empirique, l'efficacité antimigraineuse pouvant être obtenue sans aucune modification du rythme cardiaque ou de la tension artérielle et pour des doses très variables d'un sujet à l'autre (66). On adaptera la posologie en fonction de chacun, sachant qu'il existe des formes simples et des formes à libération prolongée.

### Contre-indications : .asthme ;

- .insuffisance cardiaque décompensée ;
- .bloc auriculo-ventriculaire ;
- .bradycardie importante.

### Effets secondaires :

Ils sont souvent bénins à type de troubles gastro-intestinaux ou d'asthénie.

Mais, il ne faut pas négliger la possibilité de cas de bradycardie sévère, d'insuffisance cardiaque, de crise d'asthme ou d'hypoglycémie.

Association à proscrire : Prudence avec le tartrate d'ergotamine.

Surveillance chez les diabétiques (41), car les bêta-bloquants masquent les signes d'hypoglycémie.

Parlons des cinq molécules dont les essais ont donné des résultats intéressants :

**a - Propranolol - Avlocardyl\* - Propranolol Ratiopharm\* - Hémipralon\* -**

C'est l'un des antimigraineux les plus efficaces. C'est un médicament de première intention pour cette indication.

Dans une étude contre placebo, l'amélioration obtenue sous traitement est hautement significative concernant la fréquence des crises, leur sévérité et la consommation d'analgésiques. Dans un autre essai contre le métoprolol il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements (61).

De plus, sa tolérance est excellente.

Posologie : Très variable selon les sujets - 40 à 240 mg/jour.

**b - Métoprolol - Lopressor\* - Seloken\* -**

Cette molécule est devenue aussi intéressante que le propranolol pour cette indication.

Là aussi, une étude contre placebo a conclu à une efficacité nettement meilleure dans le cas du métoprolol quant à la fréquence des crises, leur sévérité et la consommation d'analgésiques (61).

La tolérance de cette molécule est, aussi, très bonne.

Posologie : 100 à 200 mg/jour.

**c - Timolol - Timacor\* -**

**d - Aténolol - Ténormine\* -**

**e - Nadolol - Corgard\* -**

En pratique, la durée totale du traitement reste controversée, mais il semble que le délai minimum nécessaire pour pouvoir juger de l'efficacité des bêta-bloquants sur la migraine soit de l'ordre de six semaines (41).

### **3 - LES ANTI-SEROTONINERGIQUES -**

L'utilisation des antisérotonines repose sur la place qui est donnée à la sérotonine dans la physiopathologie de la migraine. Celle-ci est encore largement discutée (33).

Cependant, c'est une classe de médicaments remarquablement efficace dans le traitement de fond de la migraine.

Historiquement, les premiers antagonistes sérotoninergiques sont les dérivés de l'ergot de seigle naturels ou synthétiques (16). Nous avons déjà vu, précédemment, la dihydroergotamine. Nous parlerons ici des autres molécules antisérotoninergiques.

#### Mécanisme d'action (75) :

Leur activité antimigraineuse résulte de leur antagonisme vis-à-vis des effets de la sérotonine transmise par les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> :

- .vasoconstriction ;
- .agrégation plaquettaire ;
- .augmentation de la perméabilité capillaire ;
- .sensibilisation des nocicepteurs ;
- .libération d'histamine par les mastocytes ;
- .synthèse et libération de prostaglandines par le muscle vasculaire lisse.

#### a - Méthysergide - Désernil\* -

Ce dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle, de structure similaire à celle de la sérotonine, a fait l'objet de très nombreux essais thérapeutiques. Ceux-ci le placent au premier rang des agents antimigraineux, avec un pourcentage global d'amélioration allant de 50 à 80 p. cent, et de guérison complète oscillant entre 20 et 30 p. cent (21).

En fait, comme l'a montré Hardebo (51), il est à la fois agoniste (à faible dose) et antagoniste (à forte dose). Son action antimigraineuse reste, à bien des égards, mystérieuse.

Il est le plus efficace des antisérotoninergiques et c'est un médicament remarquable pour le traitement des migraines sévères.

Posologie : 4 à 6 mg/jour en trois prises à la fin des repas (cp. à 2,2 mg).

L'augmentation des doses doit être progressive (51).

La prescription initiale est de trois mois, de manière à juger de l'efficacité thérapeutique. Si les effets ne sont pas satisfaisants au bout de trois mois, il est inutile de poursuivre la médication. Au contraire, si l'amélioration se fait sentir, la prescription doit être reconduite pendant trois mois, de manière à approfondir l'effet thérapeutique. Au bout de ce laps de temps, il est impératif d'effectuer une **fenêtre thérapeutique** d'au moins un mois (51). Il convient donc de ne l'utiliser que cinq mois sur six sans jamais dépasser dix-huit mois (14).

Contre-indications : .grossesse/allaitement ;  
 .artériopathies ;  
 .hypertension artérielle ;  
 .ulcère gastroduodéal en poussée ;  
 .insuffisance hépatique ou rénale ;  
 .collagénoses ;  
 .fibroses pulmonaires.

Effets secondaires : .**fibrose rétropéritonéale**, rare mais redoutable, obligeant à respecter des fenêtres thérapeutiques ;  
 .troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs, diarrhée, constipation) ;  
 .sensations vertigineuses ;  
 .asthénie, somnolence diurne ;  
 .prise de poids ;  
 .troubles circulatoires (oedèmes).

Ces effets secondaires conduisent à l'arrêt du traitement dans environ 10 p. cent des cas. Le respect des contre-indications permet néanmoins généralement d'en éviter les plus graves (21).

Surveillance : Surveiller la diurèse, déterminer la vitesse de sédimentation et la créatininémie tous les trimestres (paramètres toujours élevés en cas de fibrose), faire une urographie intraveineuse annuelle (21).

Moyennant ces restrictions et ces précautions, le méthysergide reste le meilleur antimigraineux à notre disposition (51).

**b - Pizotifène - Sanmigran\* -**

Sa structure dérive des antidépresseurs tricycliques. Il a une action antisérotoninergique et antihistaminique H1 (98).

Son action est relativement rapide. Elle se manifeste entre dix et vingt jours selon les malades. On observe une suppression totale des crises ou une diminution d'au moins 75 p. cent de leur fréquence dans plus de la moitié des cas (80). Le pizotifène représente donc une acquisition thérapeutique importante dans le traitement au long cours de la maladie migraineuse (48).

Posologie : 2 mg/jour en une ou trois prises (cp. à 0,73 mg).

Cette posologie est atteinte progressivement.

Il semble que, dans les cas sévères, le traitement puisse être poursuivi indéfiniment, voire à des doses plus faibles, pour éviter la réapparition des crises chez ces patients (48).

Contre-indications : .grossesse/allaitement ;  
 .glaucome à angle fermé ;  
 .hypertrophie prostatique.

Effets secondaires : **Prise de poids** et somnolence.

La tolérance de cette molécule est exceptionnellement bonne. C'est là son intérêt par rapport au méthysergide.

Association à proscrire : Avec l'alcool, effets sédatifs accrus.

**c - Oxétorone - Nocertone\* -**

Ce médicament a des propriétés pharmacologiques multiples : antisérotonine, antihistaminique, antiémétique et antalgique (66).

Posologie : 120 à 180 mg/jour le soir (cp. à 60 mg).

Contre-indications : En cas de grossesse ou d'hyperprolactinémie.

Effets indésirables : **Somnolence** et diarrhée sévère (exceptionnelle).

Association à proscrire : Avec l'alcool, effets sédatifs accrus.



## **5 - LES ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES -**

Dans le but de corriger l'hyperagrégabilité plaquettaire observée chez les migraineux en intercrise et de prévenir ainsi la libération de sérotonine qui constitue l'un des premiers maillons de la chaîne pathogénique responsable de l'accès migraineux, on a suggéré d'essayer comme traitement de fond des médicaments inhibant l'agrégation plaquettaire (85).

### **a - Aspirine - Aspégic\* - Catalgine\* -**

Posologie : 75 à 150 mg/jour.

La tolérance de l'aspirine à ces doses est bonne.

Des études ont montré une efficacité particulière dans le traitement de fond des migraines avec aura à crises fréquentes (82).

### **b - Dipyridamole - Cléridium\* - Persantine\* - Prandiol\* -**

Posologie : 75 à 150 mg/jour.

A la suite de travaux, on a associé l'aspirine et le dipyridamole, mais les résultats n'ont pas été plus intéressants qu'en monothérapie (82).

## **6 - LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS -**

La constatation des résultats bénéfiques des AINS dans le traitement de la crise a conduit, au cours de ces dernières années, à de nombreuses études dans le cadre de la prévention des crises migraineuses (82). Il faut tout de même être prudent quant à leur utilisation au long cours. Il ne s'agit en aucun cas d'une médication de première intention dans cette indication.

## **7 - LES ANTIDEPRESSEURS -**

L'effet bénéfique des antidépresseurs dans le traitement de fond de la migraine a été signalé vers la fin des années 1960 et leur emploi a été suggéré par Friedman (85). Initialement prescrits à titre purement d'antidépresseurs chez le migraineux, ils se sont révélés efficaces dans la migraine indépendamment de cette action antidépressive (32).

### Mécanisme d'action (98) :

Leur action antimigraineuse apparaît indépendante de leur effet sur l'humeur. Ils inhibent le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine tant au niveau central qu'au niveau plaquettaire. Ils possèdent également des propriétés antisérotoninergiques et antihistaminiques H1 qui participent à leur effet antimigraineux.

### a - Amitryptiline - Elavil\* - Laroxyl\* -

C'est un antidépresseur tricyclique possédant des propriétés anxiolytiques, sédatives et des effets anticholinergiques.

Posologie : 50 à 75 mg/jour (cp. ou gouttes).

Les doses nécessaires pour obtenir un effet antimigraineux sont nettement inférieures à celles utilisées dans les dépressions.

Il est souvent nécessaire de débiter le traitement à doses très faibles. On utilisera, alors, la forme gouttes buvables, car elle est plus maniable.

Par contre, la posologie peut être plus élevée dans le cas où un syndrome dépressif est associé à la migraine.

Contre-indications : .glaucome ;  
.adénome prostatique.

Effets indésirables : .sommolence ;  
.sécheresse buccale ;  
.prise de poids.

Association à proscrire : Avec les IMAO non sélectifs.

Certains autres antidépresseurs sont utilisés dans cette indication. Leurs effets sont les mêmes que ceux décrits précédemment pour l'amitryptiline, qui reste l'antidépresseur le plus utilisé dans certains traitements de fond de la migraine.

**b - Clomipramine - Anafranil\* -**

**c - Imipramine - Tofranil\* -**

**d - Doxépine - Ouitaxon\* - Sinéquan\* -**

## **8 - LE LITHIUM -**

Des études ont montré l'efficacité du lithium dans la migraine.

**Mécanisme d'action (98) :**

Il demeure mal compris : on évoque une possible inhibition de la libération des amines centrales et/ou une augmentation de la libération des enképhalines.

**Contre-indications :** .grossesse/allaitement ;  
.insuffisance rénale.

**Effets secondaires :** .troubles neuro-psychiques ;  
.prise de poids.

**Associations à proscrire :** Avec les **diurétiques** et en cas de régime **hyposodé ou désodé**.

Le lithium se présente sous forme de sels :

**.Gluconate de lithium - Neurolithium\* -**

**.Carbonate de lithium - Téralithe\* -**

Le lithium reste, comme les antidépresseurs, un médicament réservé aux formes rebelles aux traitements conventionnels bien menés (98).

**TABLEAU RECAPITULATIF DES  
TRAITEMENTS DE FOND DE LA MIGRAINE**

	DCI	Voie	Posologie journalière	Nombre de prises	Effets secondaires
<b>STABILISANTS DU TONUS VASCULAIRE</b>	<i>DHE</i>	orale	9 mg	3	
	<i>Clonidine</i>	orale	75 à 100 µg	2	
	<i>Flunarizine</i>	orale	10 mg	1	
<b>BÊTA-BLOQUANTS</b>	<i>Propranolol</i>	orale	40 à 240 mg		
	<i>Métoprolol</i>	orale	100 à 200 mg		
	<i>Timolol</i>	orale	mg		
	<i>Aténolol</i>	orale			
	<i>Nadolol</i>	orale			
<b>ANTI-SEROTONINES</b>	<i>Méthysergide</i>	orale	4 à 6 mg	3	= fibrose rétropéritonéale
	<i>Pizotifène</i>	orale	2 mg	1 ou 3	= prise de poids
	<i>Oxétorone</i>	orale	120 à 180 mg	1	= somnolence
<b>ALPHA-BLOQUANT</b>	<i>Indoramine</i>	orale	50 mg	2	ne pas associer aux IMAO non sélectifs
<b>ANTI-AGREGANTS</b>	<i>Aspirine</i>	orale	75 à 150 mg		
	<i>Dipyridamole</i>	orale	75 à 150 mg		
<b>A.I.N.S.</b>					
<b>ANTI-DEPRESSEURS</b>	<i>Amitryptiline</i>	orale	50 à 75 mg		ne pas associer aux IMAO non sélectifs
	<i>Clomipramine</i>	orale			
	<i>Imipramine</i>	orale			
	<i>Doxépine</i>	orale			
<b>LITHIUM</b>	<i>Gluconate de</i> <i>Carbonate de</i>	orale orale			ne pas associer aux diurétiques et aux régimes hyposodés ou désodés

### **III - TRAITEMENTS DE L'ETAT DE MAL MIGRAINEUX -**

L'état de mal migraineux est caractérisé par l'existence de crises subintrantes aboutissant à l'installation d'une céphalée continue, parfois associée à des nausées et de vomissements, et pouvant conduire à un état alarmant de prostration voire de déshydratation (66).

Cette situation est un cercle vicieux redoutable. En effet, l'abus d'antalgiques et/ou de dérivés de l'ergot de seigle peut conduire à cet état, mais l'inverse est vrai aussi, l'état de mal migraineux peut conduire à un abus de médicaments.

L'hospitalisation sera indispensable, et elle consistera en :

- .une réhydratation ;
- .un éventuel sevrage en antalgiques ou en ergotamine ;
- .une administration en perfusion de fortes doses d'antiémétiques comme le Primpéran\* ou le Vogalène\* ;
- .une administration en perfusion intraveineuse de fortes doses de tranquillisants comme le Laroxyl\*, l'Anafranil\* ou le Largactil\* ;
- .une administration de fortes doses, pendant quelques jours seulement, de corticoïdes (Prednisone\*) ou d'anti-inflammatoires (Indocid\*).

## **IV - TRAITEMENTS DE LA MIGRAINE DE L'ENFANT -**

Traiter les migraines de l'enfant n'est pas chose facile.

On commencera, comme chez l'adulte, par évincer tout facteur déclenchant possible pouvant être responsable ou tout au moins inducteur.

Le traitement est toujours symptomatique au moment de la crise, plus rarement préventif des récurrences dans les formes à paroxysmes fréquents ou dans les migraines avec aura, en tenant compte de facteurs évolutifs et pronostiques en fonction du sexe et de l'âge (78).

Nous envisagerons successivement, comme pour l'adulte, le traitement de la crise puis le traitement de fond de la migraine.

Pour chaque médicament dont nous allons parler, nous ne reviendrons pas sur les contre-indications et les effets indésirables, déjà énoncés et identiques pour le traitement chez l'adulte.

### **1 - TRAITEMENT DE LA CRISE -**

Quel que soit le médicament retenu, la prise doit toujours être la plus précoce possible, dès le début de l'accès.

L'efficacité de ces différents médicaments reste inconstante. Le repos au calme est nécessaire dans tous les cas (62).

En première intention, on commence toujours par un antalgique banal.

**a - Aspirine - Aspégic\* - Catalgine\* -**

Posologie : voie orale - 15 à 20 mg/kg/prise sachant que selon l'âge et le poids de l'enfant, les doses utilisées sont variables. Il existe différents dosages pour une meilleure observance.

Association bénéfique : Avec le métoclopramide - Pimpéran\* dans le cas de nausées ou de vomissements accompagnant la céphalée. Cette spécificité existe en gouttes pour les nourrissons, en suppositoires ou sirop pour les enfants.

**b - Paracétamol - Doliprane\* - Dafalgan\* -**

Ce traitement est utilisé dans le cas de contre-indication à l'aspirine.

Posologie : voie orale ou rectale - 10 à 20 mg/kg/prise.  
Comme l'aspirine, plusieurs dosages existent.

Association bénéfique : Avec le métoclopramide - Pimpéran\* dans le cas de nausées ou de vomissements.

A partir de dix ans, s'il y a échec avec un antalgique banal, on utilisera les dérivés de l'ergot de seigle.

**c - Tartrate d'ergotamine - Gynergène caféiné\* -**

Posologie : voie orale - 1 cp. à 1 mg, à renouveler une fois après 30 minutes si la douleur n'a pas disparu.

## **2 - TRAITEMENT PREVENTIF -**

Tout d'abord, il faut absolument mettre en place des règles hygiéno-diététiques strictes.

Un traitement médicamenteux n'est nécessaire que dans les formes invalidantes, soit plus de deux crises par mois.

Ces médicaments à visée préventive sont introduits à doses progressives pour éviter les effets secondaires (62). On choisira, d'ailleurs, ceux dont les effets indésirables sont mineurs.

L'efficacité du traitement ne pourra être appréciée qu'au bout de plusieurs semaines. En règle générale, celui-ci sera poursuivi plusieurs mois pour une efficacité supérieure.

### **a - Dihydroergotamine - Dihydroergotamine Sandoz\* -**

Posologie : voie orale - 30 à 50 gouttes/jour en trois prises.

### **b - Pizotifène - Sanmigran\* -**

Les résultats obtenus sont très positifs, et deux mois après l'arrêt du traitement, on compte seulement quelques rares cas de rechute (80).

De plus, la tolérance de ce médicament est excellente.

Posologie : voie orale - 1 à 1,5 mg/jour en trois prises (cp. à 0,73 mg).

### **c - Oxétorone - Nocertone\* -**

Posologie : voie orale - 60 mg/jour en une prise le soir (cp. à 60 mg).

### **d - Propranolol - Avlocardyl\* -**

Ce bêta-bloquant a fait la preuve de son efficacité lors de plusieurs études chez l'enfant.

Posologie : voie orale - 3 à 5 mg/kg/jour en trois prises (cp. à 40 mg).

## **V - TRAITEMENTS DE LA MIGRAINE CATAMENIALE -**

L'observation, chez la femme migraineuse, des circonstances d'apparition des crises a montré que l'accès faisait suite à une chute brutale du taux d'estrogènes circulants.

La crise se déclenche quand l'effet vasodilatateur des estrogènes, maintenu au moins plusieurs heures sinon plusieurs jours, s'interrompt tout à coup (31).

Les traitements proposés seront seulement préventifs, et ils ne gênent en aucun cas le traitement de l'accès pendant cette période.

Nous verrons plusieurs traitements utilisés dans cette indication, mais ceux-ci varient selon que les cycles menstruels sont spontanés ou artificiels.

### **1 - CYCLES SPONTANES -**

#### **a - Progestérone et progestatifs -**

La progestérone diminue l'effet vasodilatateur de l'estradiol et, à condition d'intervenir précocement et progressivement, elle pourrait atténuer les conséquences vasculaires de la privation estrogénique (31).

En pratique, certains progestatifs faiblement antigonadotropes donnent, inconstamment, de bons résultats. Par contre, les progestatifs puissamment antigonadotropes anticipent et accentuent la chute estrogénique, aggravant ou provoquant les accès migraineux (30).

### **b - Estrogénothérapie -**

Le traitement théorique de cette chute brutale d'estradiol, consisterait à faire un apport d'estrogène exogène. Sur ce principe, plusieurs voies d'administration ont été explorées, donnant les résultats suivants :

.Pour la **voie orale**, les résultats se sont avérés décevants. En effet, la stabilité au cours du nyctémère est loin d'être respectée. Par cette voie, on induit des pics plasmatiques rapides, une à deux heures après absorption du comprimé, suivis d'une chute en quelques heures (30). La dose nécessaire au maintien estrogénique sur vingt-quatre heures serait trop importante et entraînerait une disparition de l'hémorragie cyclique.

.Les résultats de la **voie parentérale** sont les mêmes que pour la voie orale. En effet, le même problème de la stabilisation du taux d'estrogène apparaît.

.Les **implants** d'estradiol ont, également, le même inconvénient. Ils suppriment les migraines estrogéno-dépendantes mais suppriment aussi le cycle menstruel tant qu'ils sont efficaces (30).

.Les seuls résultats favorables rapportés jusqu'ici, l'ont été avec l'utilisation d'estradiol par **voie percutanée**. Cette voie d'administration permet, avec une posologie individuellement adaptable, de maintenir le taux d'estradiol à un niveau stable efficace, soit 60 à 80 pg/ml, tout au long du nyctémère (30). De plus, du fait du stockage de l'estradiol dans la couche cornée qui réalise un réservoir cutané, ce taux ne baisse que très progressivement à l'interruption du traitement (31). Il est commercialisé sous le nom d'**Oestrogel\***.

.Les **patchs transdermiques** ne permettent pas de bénéfices thérapeutiques aussi nets. L'**Estraderm TTS 50\*** maintient une estradiolémie stable, mais à un niveau le plus souvent à peine égal à 50 pg/ml et insuffisant pour la majorité des migraineuses. L'**Estraderm TTS 100\*** induit un pic rapide en 24 heures, suivi d'une chute dans les 48 heures suivantes qui ne correspond pas aux caractéristiques pharmacocinétiques souhaitées (30).

## **2 - CYCLES ARTIFICIELS -**

Les pilules contraceptives estro-progestatives influencent la survenue de crises migraineuses, et ceci de façon très importante chez certaines femmes.

Depuis l'apparition des faibles dosages, la fréquence de la plupart des effets secondaires des contraceptifs oraux s'est considérablement réduite, sauf celle des migraines (91).

### **a - Estrogénothérapie -**

Le plus souvent, les crises sont limitées à la semaine d'interruption du contraceptif, pendant laquelle se produit un effondrement des stimulations estrogéniques souvent plus brutal qu'au cours d'un cycle spontané (30).

De bons résultats ont été obtenus par la voie percutanée. En effet, sa prescription pendant une semaine à partir des deux dernières pilules est capable de prévenir les migraines cycliques (31).

### **b - Dihydroergotamine - Séglor\* -**

Nous avons déjà vu ce médicament comme traitement de fond de la maladie migraineuse.

Dans les migraines induites par un traitement hormonal, les résultats sont particulièrement intéressants (91).

Posologie : 2 gélules à libération prolongée/jour.

Le traitement est commencé deux jours avant la fin du traitement hormonal et poursuivi pendant la durée de l'intervalle d'arrêt (91).

Sa tolérance, à cette posologie, est excellente.

## **VI - LES THERAPEUTIQUES ANNEXES -**

Les traitements non médicamenteux ont une place notable dans cette maladie psychosomatique (40).

De multiples thérapeutiques sont utilisées chez certains migraineux avec des pourcentages de succès pouvant atteindre 70 p. cent dans certaines études. Mais, il n'est pas possible de faire la part de l'effet placebo et de l'effet thérapeutique propre (18).

Dans le cas où le traitement allopathique classique ne donne pas les résultats espérés par le patient, celui-ci, s'il le désire, peut avoir recours à d'autres méthodes.

Dans ce chapitre, nous allons aborder successivement :

- .l'homéopathie ;
- .la phytothérapie ;
- .l'oligothérapie ;
- .la crénothérapie ou le thermalisme ;
- .l'acupuncture ;
- .la mésothérapie ;
- .les manipulations cervicales ;
- .la relaxation ;
- .le « biofeedback ».

## **1 - L'HOMÉOPATHIE -**

Les remèdes homéopathiques consistent à traiter le terrain afin d'espacer l'apparition des crises. Ils trouvent leur mesure dans le traitement de fond de la maladie migraineuse.

Les prescriptions seront différentes selon l'origine et les caractéristiques de la migraine.

Pour le traitement de la crise, utiliser l'un des cinq médicaments suivants, et prendre trois granules toutes les demi-heures, en commençant le plus tôt possible après le début de l'accès.

**Belladonna 9CH** : en cas de battements au niveau du crâne (52).

**Carbo Vegetalis 9CH** : si le malade a la tête chaude et les extrémités froides (52).

**Gelsemium 9CH** est considéré comme « le » remède de la souffrance neurovasculaire du cerveau. Pendant l'accès, le besoin de solitude, d'obscurité, de silence et d'immobilité correspondent aux caractéristiques de ce remède.

**Iris Versicolor 9CH** est le traitement employé dans le cas de migraine ophtalmique (93).

**Psorinum 9CH** est utilisé dans le cas de crise précédée de faim ou de sensation de bien-être (52).

**Cyclamen G.H.L.** est une spécialité du laboratoire Lehning présentée sous forme de gouttes buvables. Il s'agit d'une association de principes actifs homéopathiques. Un test contre placebo a montré son efficacité et sa parfaite tolérance.

On l'utilise surtout dans le cas de migraines liées à des troubles endocriniens.

**Posologie** : Elle varie selon qu'il s'agit d'un traitement de fond (20 gouttes 3 fois/jour) ou du traitement de la crise (20 gouttes toutes les heures) (25).

## **2 - LA PHYTOTHERAPIE -**

A part le ginkgo biloba, qui est un remède plus spécifique de la migraine, l'emploi des autres plantes se fait en raison des propriétés de chacune.

Les plantes dont nous parlerons dans ce chapitre s'utilisent en tisanes ou en gélules. Dans des recettes anciennes, on les employait aussi en inhalation.

### **a - Les plantes digestives -**

On les utilise pour prévenir les troubles digestifs liés à la crise. Ces parties de plantes peuvent être employées seules ou en mélanges.

Nous pouvons citer (84) :

- .le capitule de Camomille romaine ;
- .les feuilles de Verveine ;
- .les feuilles de Menthe ;
- .la sommité fleurie de Lavande.

### **b - Les plantes sédatives, calmantes -**

Elles agissent sur l'anxiété accompagnant la crise migraineuse.

Nous pouvons citer (84) :

- .l'inflorescence de Tilleul ;
- .la tige de Mélisse ;
- .les fragments de tige de Passiflore ;
- .les fleurs de Primevère.

### **c - Ginkgo biloba -**

En plus de son action tonique, il augmente le débit sanguin par baisse des résistances périphériques et s'oppose ainsi à la vasoconstriction de la phase prodromique (84).

On peut le trouver sous forme de gélules, de lyocs ou d'extrait hydroalcoolique.

### **3 - L'OLIGOTHERAPIE -**

Seul le Cobalt donne des résultats comme modificateur du terrain au cours d'états migraineux.

Une étude clinique a montré une diminution de la douleur dès le premier mois de traitement, une diminution de la fréquence des crises après deux ou trois mois et une réduction de la consommation d'antalgiques.

On trouve le cobalt sous forme d'ampoules d'Oligosols\* du laboratoire Labcatal.

#### Posologie :

Pour le traitement de la crise migraineuse, prendre 1 ampoule toutes les deux heures, en moyenne de 4 à 6/jour.

Pour un traitement de fond, prendre 1 à 2 ampoules/jour.

### **4 - LA CRENOTHERAPIE OU LE THERMALISME -**

Certaines eaux peuvent avoir une influence favorable sur l'évolution spontanée de la maladie migraineuse.

En France, on notera en particulier les sources de Vichy, de Vittel et du Boulou.

Les techniques de cure utilisées chez les migraineux sont voisines les unes des autres dans les différentes stations thermales spécialisées (98) :

.cure de boisson d'eau prise au griffon, qui constitue, et de très loin, l'élément le plus important de la cure,

.traitements thermaux externes : bains thermaux, douches, douches-massages qui ont surtout une action de détente sur les musculatures cervicale, trapézienne et dorsale, presque toujours contracturées chez les migraineux,

.traitements propres à chaque station.

**a - La cure de Vichy -**

C'est une eau bicarbonatée sodique.

Le protocole des études réalisées à Vichy est mené sur trois années successives. Les résultats montrent une amélioration significative dès la première cure. 29 p. cent des migraineux passent un an sans crise après la cure (28).

Ces cures s'avèrent apporter des améliorations supérieures chez l'enfant que chez l'adulte.

Les meilleurs résultats sont obtenus chez les sujets souffrant de migraines avec symptômes digestifs par rapport à ceux présentant des migraines à symptomatologie neuropsychique prédominante (98).

**b - La cure de Vittel -**

La cure de Vittel pour migraines est représentée par la seule consommation de Source Hépar, dont la teneur en magnésium est de 122 mg/litre. La consommation d'eau de Vittel Grande Source (36 mg/litre) ne donne aucun résultat (102).

Dans la population des migraineux, le taux de magnésium érythrocytaire est statistiquement plus bas que celui d'une population témoin. Donc, l'hypomagnésémie fait partie de la pathologie migraineuse. Ainsi, la correction de la magnésémie est désormais un des maillons du traitement préventif et curatif des migraines, et les effets de la cure de Vittel s'expliquent, au moins en partie, par la recharge en magnésium de l'organisme (100).

Cette cure apporte très souvent une amélioration à la maladie migraineuse, avec, dans 70 à 75 p. cent des cas, après trois cures, une atténuation importante à la fois de la fréquence et de l'intensité des accès (101).

**c - La cure du Boulou -**

Les résultats concernant cette cure sont les suivants : 12,8 p. cent des migraineux ont passé un an sans crise (98).

Là aussi, les résultats sont nettement meilleurs chez les enfants.

## **5 - L'ACUPUNCTURE -**

Cette méthode semble être efficace.

L'acupuncteur commence par déterminer la localisation des points douloureux, dits « points exquis » (40).

Puis, deux traitements différents peuvent être proposés :

.pendant la crise, l'intervention est locale et vise à soulager la douleur au plus vite ;

.pour un traitement de fond, l'intervention peut avoir lieu très loin de l'endroit douloureux et elle vise à traiter la cause de la céphalée.

Cette technique est utilisée chez des migraineux avec un pourcentage de succès pouvant atteindre 70 p. cent (18).

## **6 - LA MESOTHERAPIE -**

Cette méthode consiste à administrer au malade des substances médicamenteuses, et ceci par des injections intra-dermiques multiples à l'endroit où siège la douleur.

Le produit injecté est un mélange de médicaments micro-dosés. Il est toujours composé de :

.produits constants comme la procaine ou l'iode ;

.produits variables qui sont des médicaments allopathiques propres à chaque thérapeutique. Pour la migraine, il est souvent employé un mélange de tartrate d'ergotamine et de propranolol.

## **7 - LES MANIPULATIONS CERVICALES -**

Ces manipulations réalisées en milieu spécialisé donnent d'excellents résultats dans les cas de migraines ou céphalées d'origine cervicale (98).

## **8 - LA RELAXATION -**

Cette technique s'avère très efficace, plus particulièrement pour certaines indications comme les migraines ou céphalées dites de tension.

Sur l'accès lui-même, l'action est nulle et le sujet en crise migraineuse n'a pas, en général, ni le goût ni l'envie de se livrer à une séance de relaxation (98).

Sur le fond migraineux, la relaxation agit indirectement en jouant sur l'anxiété de base qui aggrave souvent les phénomènes, quand elle ne les déclenche pas (98).

On distingue trois grands groupes de techniques de relaxation (98) :

**.Les méthodes à point de départ neuropsychologique** partent d'une analyse psychosensorielle et visent à une éducation également psychosensorielle.

**.Les méthodes à point de départ hypnoïde** visent, à partir d'exercices somatiques, à un état de déconnexion psychique.

**.Les méthodes de rééducation psychotonique** ont pour objectif une maîtrise du tonus musculaire et des émotions ainsi qu'une meilleure intégration du schéma corporel.

## **9 - LE « BIOFEEDBACK » -**

Cette méthode a donné de bons résultats, supérieurs au placebo, surtout dans la migraine avec aura. Elle se combine avec les méthodes de relaxation.

Le « biofeedback » est une formation à visée rééducative, un apprentissage psychosensoriel et neurosensoriel, ayant pour but de faire prendre conscience, d'une fonction psychologique ou d'un groupe musculaire particulier, de son propre organisme afin de pouvoir le contrôler volontairement.

***TROISIEME PARTIE :***  
**LE PHARMACIEN**  
**D'OFFICINE ET**  
**LA MIGRAINE**

**TROISIEME PARTIE : LE PHARMACIEN D'OFFICINE  
ET LA MIGRAINE**

**I - CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES -**

**II - RECHERCHE DES FACTEURS DECLENCHANTS -**

1. Les aliments et boissons
2. Les habitudes alimentaires
3. Les facteurs psychologiques
4. Les facteurs hormonaux
5. Les facteurs sensoriels
6. Les facteurs climatiques
7. Le facteur allergique
8. Les autres facteurs

**III - LA CONDUITE DU TRAITEMENT DE LA CRISE  
MIGRAINEUSE -**

**IV - CONSEILS PARTICULIERS POUR LE  
SUMATRIPTAN - *IMIGRANE\** -**

**V - LA CONDUITE DU TRAITEMENT DE FOND DE LA  
MIGRAINE -**

**VI - LE SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE -**

**VII - ASSOCIATIONS POUR MIGRAINEUX -**

**VIII - LES CENTRES ANTIMIGRAINEUX -**

Face à la douleur de ses crises, le migraineux va souvent chercher les réponses aux questions qu'il se pose auprès du pharmacien d'officine.

Celui-ci pourra lui préconiser quelques conseils hygiéno-diététiques et quelques gestes simples qu'il pourra réaliser au moment de ses crises.

Ils essayeront ensemble de rechercher les facteurs déclenchants possibles, que le migraineux aurait déjà remarqué.

Puis, le pharmacien reprendra son rôle premier en expliquant la conduite à suivre pour le bon usage des médicaments de la crise et en particulier dans le cas du sumatriptan.

Il veillera également à la bonne observance du traitement de fond et expliquera bien au malade que celui-ci ne vise pas à le soigner de ses crises, mais à en diminuer la fréquence.

La part du soutien psychologique dans le cas de cette pathologie est très importante car souvent le migraineux est anxieux de se savoir malade et de ne pas en cerner exactement les symptômes, les causes ou les conséquences possibles.

Enfin, le pharmacien peut donner quelques adresses utiles d'associations ou de centres antidouleurs spécialisés dans cette maladie.

Dans cette troisième partie, nous allons étudier le rôle tenu par le pharmacien d'officine face à la migraine.

## **I - CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES -**

Les quelques conseils qui vont suivre pourront être prodigués dans tous les cas de céphalées, quelle qu'en soit l'intensité. Mais, plus les crises sont invalidantes, aussi bien par leur intensité, leur durée ou leur fréquence, et plus ces conseils s'avèreront primordiaux.

Quel que soit le traitement choisi, médicamenteux ou non, ces règles resteront toujours d'actualité.

Voici les principaux conseils hygiéno-diététiques que le pharmacien peut donner à tout migraineux au moment de la crise :

**1. Le repos en décubitus** est recommandé.

**2. Se mettre dans une pièce sombre.**

**3. Éviter tout bruit extérieur** pouvant gêner le repos, le **silence** est indispensable.

**4. On peut également appliquer quelque chose de froid** sur la tête et le cou (ceci pour créer une légère vasoconstriction).

**5. Exercer une pression sur la tempe** ou sur un autre point du cuir chevelu.

**6. Boire un café bien fort** ou un thé.

D'autres conseils, plus généraux, peuvent être donnés au migraineux :

**1. Arrêter le tabac** ou diminuer sa consommation ne pourra être que bénéfique.

**2. Pratiquer le plus régulièrement possible une activité sportive** apportera une aide tant physique que morale.

## **II - RECHERCHE DES FACTEURS DECLENCHANTS -**

Les facteurs déclenchants des crises de migraine restent un sujet riche en controverses. En effet, certains parlent plutôt de facteurs favorisant ou aggravants.

Il est certain que de nombreux éléments peuvent être à l'origine d'une crise migraineuse, mais ils ne suffisent pas : il faut être migraineux pour que ceux-ci puissent jouer leur rôle (63).

Nous parlerons successivement :

- .des aliments ou boissons ;
- .des habitudes alimentaires ;
- .des facteurs psychologiques ;
- .des facteurs hormonaux ;
- .des facteurs sensoriels ;
- .des facteurs climatiques ;
- .du facteur allergique ;
- .des autres facteurs.

## 1 - LES ALIMENTS ET BOISSONS -

Les facteurs alimentaires sont depuis longtemps reconnus comme pouvant favoriser ou déclencher une migraine. Au début du siècle, on soumettait les migraineux à des régimes diététiques particulièrement stricts.

L'alimentation pourrait être un facteur déclenchant pour 25 p. cent des migraineux (98).

L'apparition d'une crise après la consommation de certains aliments ne fait pas de doute. Cependant, une notion de seuil existe : un aliment sensible n'induit pas systématiquement une crise. Peut-être, serait-ce en fonction de la quantité absorbée ?

Dans tous les cas, le mécanisme d'action de ces substances dans le déclenchement des accès migraineux est inconnu (63).

Au premier plan des aliments incriminés, on trouve, loin devant les autres, l'alcool et le chocolat. Puis, viennent certains fromages fermentés et les graisses cuites.

On parle, chez certains sujets, de « syndrome du restaurant chinois » et de « céphalée du hot-dog » qui restent des maux de tête non migraineux.

L'**alcool** aggrave l'apparition de crises migraineuses. C'est surtout la tyramine présente dans certains vins comme dans le Riesling, le Sauterne ou le Chianti. On peut incriminer aussi les métabisulfites contenus dans le Muscadet, le Bourgogne ou le Champagne.

Le **chocolat**, contenant de la phényléthylamine, peut être à l'origine de migraines. Cependant, grâce à la présence de sucre dans celui-ci, certains patients déclarent enrayer la crise en consommant dès les premiers symptômes du chocolat noir.

Certains **fromages fermentés** comme le gruyère, les bleus ou le brie, renferment de la tyramine pouvant favoriser l'apparition d'une migraine.

Pour ce qui est des substances contenant de la caféine, comme le **café** ou le **thé**, plusieurs théories sont avancées. Pour certains, elle serait responsable du déclenchement de crises de migraine. Pour d'autres, ce serait son arrêt qui provoquerait les crises. Enfin, pour d'autres encore, une forte dose de caféine stopperait une migraine en évolution.

Les autres aliments incriminés sont les **graisses cuites**, le **gibier**, les **agrumes**, le **sel alimentaire**, le **lait**, les **oeufs** et les **poissons fumés**.

Le « **syndrome du restaurant chinois** » est induit par le glutamate de sodium contenu dans les sauces au soja des restaurants chinois. On utilise ce glutamate de sodium pour exalter les parfums des différents constituants des plats. Il provoque une dilatation des vaisseaux du crâne, provoquant des céphalées sourdes et discrètes, des nausées, des vomissements, une transpiration et une impression de malaise général. L'effet, qui débute environ vingt minutes après l'ingestion, est particulièrement important lorsque le glutamate est absorbé à jeun (24).

La « **céphalée du hot-dog** » peut être observée après toute absorption de nitrites. Ils sont fréquemment utilisés dans l'alimentation, et en particulier pour la coloration de certaines viandes et charcuteries. En effet, ils réagissent avec la myoglobine et l'hémoglobine pour donner un composé rouge. Les dérivés nitrés sont utilisés dans les affections coronariennes et ont une action vasodilatatrice. Parmi les effets secondaires, on note des céphalées pulsatiles et transitoires (105).

En parlant de migraines d'origine alimentaire, on peut noter aussi l'influence de certains facteurs mécaniques alimentaires pouvant déclencher des migraines. En effet, chez les sujets prédisposés, l'absorption de **boissons froides** ou de **glaces**, par contact avec la muqueuse du palais, suffit à provoquer une céphalée.

Il est évident qu'au cours d'un repas, même léger, plusieurs de ces facteurs peuvent coexister et le risque de voir apparaître une migraine est d'autant plus important.

## **2 - LES HABITUDES ALIMENTAIRES -**

Le **jeûne** est un facteur déclenchant possible d'une crise de migraine. On note que chez 50 p. cent des patients migraineux étudiés par Blau, dix-neuf heures de jeûne peuvent précipiter une crise (105).

L'**hypoglycémie** et la migraine ont de nombreux points communs :

- .ils surviennent volontiers le matin au réveil,
- .une sensation de faim les précède souvent,
- .impression de tête vide,
- .sueurs,
- .grande pâleur,
- .irritabilité excessive.

Beaucoup d'études ont été faites dans ce sens et toutes concluent qu'il n'existe pas de corrélation entre le cycle glycémique et les crises de migraine. L'analogie des symptômes serait liée à un état d'hyperreactivité chez le migraineux.

Le rôle déclenchant des hypoglycémies nocturnes chez les sujets diabétiques a été mis en évidence par Rau. A l'inverse, la disparition de la migraine à l'installation d'un diabète a été remarquée par le même auteur (105).

De nombreuses habitudes alimentaires peuvent être à l'origine de crises de migraine : les **repas sautés**, les **repas à horaires irréguliers**, les **repas trop copieux** ou encore les **repas trop gras**.

### **3 - LES FACTEURS PSYCHOLOGIQUES -**

La fréquence des facteurs psychologiques, incriminés par 70 p. cent des patients dans le déclenchement de leurs crises, a longtemps contribué à entretenir l'idée qu'il existait une personnalité migraineuse, ce qui apparaît actuellement tout à fait erroné (98).

Cependant, on ne peut pas nier un certain profil psychologique du migraineux. Des travaux récents montrent qu'on arrive à 40 p. cent d'épisodes dépressifs sur l'ensemble de la vie, chez les migraineux authentiques (9). On retrouve le facteur psychique dans près du tiers des cas de migraine (72).

Voyons les facteurs déclenchants psycho-affectifs qui sont très nombreux.

Tout d'abord, parlons de la classique « **migraine du week-end** ». On peut lui donner deux explications. En effet, l'opposition entre une situation de stress pendant la semaine de travail et le retour à la détente du week-end peut être à l'origine d'accès migraineux. Le stress n'est pas la seule raison, car la migraine et le sommeil sont très liés aussi. Et, un allongement (ou un raccourcissement) de la durée du sommeil peut seul provoquer des crises. Le sommeil est un élément important à prendre en compte dans l'hygiène de vie du migraineux.

Ce type de céphalées migraineuses est à différencier radicalement de celles qui sont, au contraire, provoquées par l'état de tension, de **stress** et que l'on appelle, pour cette raison, des « céphalées de tension » (94).

Des **situations anxiogènes** comme le chômage ou un changement de travail peuvent engendrer des migraines.

Les facteurs psychologiques déclenchants des crises de migraine peuvent être des **événements heureux** aussi bien que des **événements malheureux**.

## **4 - LES FACTEURS HORMONAUX -**

Bien que la migraine ne soit à l'évidence pas une « maladie hormonale », elle est souvent, chez la femme, nettement influencée par la vie génitale (6).

### **a - Les cycles menstruels -**

La **puberté**, chez les filles, marque le début d'environ 50 p. cent des crises migraineuses (24).

Puis, les accès sont rythmés par la période des **règles**. La date d'apparition de la migraine dans le cours du cycle menstruel se situe généralement dans la semaine qui précède les règles ou le premier jour de celles-ci (24).

La **grossesse** améliore les migraines dans 80 à 90 p. cent des cas (15). Les crises disparaissent surtout après les trois premiers mois et pendant la période de **lactation**.

Quant à la **ménopause**, selon les cas, il y a plutôt aggravation au début puis amélioration dans l'après-ménopause.

### **b - La contraception orale -**

Chez 10 p. cent des femmes, les migraines apparaissent pour la première fois avec la prise d'un estro-progestatif et disparaissent complètement à l'arrêt de cette contraception (15).

Chez les femmes déjà atteintes de migraines, celles-ci s'aggravent dans 20 à 50 p. cent des cas avec un traitement estro-progestatif, mais elles peuvent aussi s'améliorer dans 10 à 40 p. cent des cas (15).

Cela s'explique par une brusque chute, accentuée sous pilule, des taux d'estrogènes circulants, déclenchant ainsi l'accès migraineux.

Dans tous les cas, il est important de tenir compte des antécédents personnels et familiaux de migraines et d'accidents vasculaires cérébraux lors de la prescription d'un contraceptif oral.

Par contre, la prise d'un estro-progestatif n'empêche en rien le traitement de la crise ou le traitement de fond d'une migraine récidivante (15).

## **5 - LES FACTEURS SENSORIELS -**

Nombreux sont les stimuli sensoriels incriminés à l'origine des crises de migraines (72).

Le plus souvent, ils sont visuels : le soleil ou la lumière (celle-ci peut être tout aussi bien éblouissante ou alternative dans le cas de la télévision ou du cinéma).

Ces facteurs peuvent aussi être : un bruit, une odeur ou des vibrations telles celles d'un moteur.

## **6 - LES FACTEURS CLIMATIQUES -**

De nombreux migraineux insistent sur les modifications climatiques ou météorologiques dans la survenue de leurs accès migraineux (72).

Les grands vents, en particulier les vents chauds et secs, sont incriminés. Ce phénomène est retrouvé sur différents continents :

.en Europe : le Sirocco méditerranéen et le Foehn alpin ;

.en Amérique : le Santa Anna (Californie) ;

.en Amérique du Sud : le Zonda (Argentine) ;

.au Moyen-Orient : le Shirav (Israël).

Des études ont montré qu'il existait une corrélation entre un temps orageux et l'intensité des crises, mais leur fréquence n'est pas influencée.

L'extrême chaleur pourrait aussi être responsable de la survenue d'accès migraineux.

La céphalée d'altitude touche les alpinistes après trois mille mètres. Elle serait due à un dérèglement du débit des artères cérébrales lié à l'hypoxie.

## **7 - LE FACTEUR ALLERGIQUE -**

L'allergie **alimentaire** a été souvent invoquée dans l'apparition de la crise migraineuse, mais rarement prouvée (24).

Le mécanisme des céphalées induites par certains aliments semble être de nature pharmacologique plus qu'allergique. En effet, si une « allergie » alimentaire a souvent été mise en cause dans la genèse de la céphalée, cette manifestation est, dans une très grande majorité des cas, une intolérance et non une allergie vraie, au sens de la classification de Gell et Coombs (105).

L'**histamine** qui est à la base de la plupart de ces phénomènes, pourrait, par ses propriétés vasodilatatrices notamment, être responsable de la vasodilatation des vaisseaux dans le mécanisme des migraines dites « allergiques » (24).

Certains aliments frais (tomates, épinards), certaines conserves (choucroûte) et la charcuterie renferment de l'histamine. D'autres aliments sont, eux, histamino-libérateurs comme le blanc d'oeuf ou le poisson (106). Ces aliments sont-ils à l'origine d'accès migraineux plus nombreux que d'autres ne contenant pas d'histamine ?

On invoque souvent les **possières**, les **poils** et les **plumes** d'animaux (72). Ces allergènes respiratoires sont plus souvent à l'origine de céphalées banales que de migraines vraies (24).

De plus, on remarquera que les anti-histaminiques et les cures de désensibilisation sont rarement efficaces pour soulager un migraineux.

## **8 - LES AUTRES FACTEURS -**

On compte, parmi eux, les migraines déclenchées par des **traumatismes crâniens légers**. L'exemple le plus souvent cité est celui de la crise du footballeur après une « tête ».

Beaucoup de ces facteurs, particulièrement sensoriels, allergiques ou climatiques, sont certainement surestimés par le malade.

Les facteurs endocriniens jouent un rôle plus certain : il est possible en les corrigeant, d'apporter un « plus » au traitement spécifique de la migraine (72).

### **III - LA CONDUITE DU TRAITEMENT DE LA CRISE MIGRAINEUSE -**

Tout d'abord, le choix du médicament est essentiel pour le migraineux.

Il doit tenir compte des expériences, souvent nombreuses, déjà faites par celui-ci (40).

De plus, d'un point de vue plus médical, il faut penser aux diverses contre-indications ou effets secondaires de chaque médicament, et ce, en fonction de chaque migraineux.

Il est possible, voire même souhaitable, de proposer au migraineux un choix de médicaments de crises à essayer les uns après les autres lors de crises successives (19).

Quand le médicament est choisi, quel qu'il soit, il y a quelques règles d'utilisation essentielles à respecter :

1. La prise doit se faire **exclusivement au moment des crises** (66). Elle ne doit pas être trop fréquente et ne surtout pas devenir quotidienne, car elle expose alors à un double risque (19) :

le premier, assez rare, est lié à la toxicité propre de certaines substances, par exemple les complications vasculaires des dérivés de l'ergot de seigle, gastriques de l'aspirine et des anti-inflammatoires, hépatiques du paracétamol, rénales de la phénacétine, etc ;

le second, fréquent mais encore largement sous-estimé, est la survenue d'une accoutumance qui conduit à l'augmentation des prises et à l'apparition d'une céphalée de sevrage entre les prises, conduisant au cercle vicieux d'une véritable toxicomanie. Une céphalée chronique quotidienne par abus médicamenteux s'installe alors; c'est l'état de mal migraineux.

2. La prise doit être **la plus précoce possible**, c'est-à-dire au mieux lors des prodromes, puisque l'absorption digestive de nombreux médicaments est diminuée pendant la crise de migraine, même en l'absence de nausées ou de vomissements (67).

Cette attitude, simple en théorie, se heurte en pratique à de nombreux obstacles : le principal est constitué par « les faux-débuts de crise », dans lesquels les migraineux sont incapables de différencier une véritable crise d'une céphalée banale destinée à disparaître spontanément en peu de temps.

D'autres migraineux ne peuvent matériellement pas se traiter dès le début, car ils sont victimes de crises dites « du réveil » : amorcées pendant le sommeil, elles ne réveillent le malade que lorsque la migraine est pleinement installée, avec un mal de tête déjà très sévère contre lequel les médicaments, le plus souvent, sont inefficaces (19).

3. Il faut choisir **la meilleure voie d'administration** : en effet, si la plupart des migraineux préfèrent la voie orale, celle-ci n'est pas la plus souhaitable lorsqu'existent nausées et vomissements (66).

On comprendra alors aisément, l'intérêt des voies d'administration nasale, rectale ou injectable.

4. Il faut choisir **la dose optimale** : elle est déterminée empiriquement par le patient lui-même, dans les limites fixées par le médecin, car l'efficacité et la tolérance varient beaucoup d'un sujet à l'autre (66).

5. Il ne faut **pas associer plusieurs antimigraineux**, ce qui est souvent le cas.

D'abord, parce qu'il n'est pas prouvé que les associations soient plus efficaces que les composants individuels, d'autre part, parce que cela rend impossible l'individualisation du composant éventuellement efficace, ou au contraire responsable d'effets secondaires (19).

La seule association justifiée est celle d'un antimigraineux à un médicament adjuvant (caféine, métoclopramide) qui en augmente souvent l'efficacité (19).

## **IV - CONSEILS PARTICULIERS POUR LE SUMATRIPTAN - IMIGRANE\* -**

Le sumatriptan n'étant commercialisé en France que sous la forme sous-cutanée, les conseils qui vont suivre s'appliquent exclusivement à cette voie d'administration.

Ces conseils sont les suivants :

1. Bien lire le **mode d'emploi** avant l'utilisation, si possible en dehors de toute crise migraineuse.

2. Il n'est pas nécessaire de nettoyer la peau avant l'injection sous-cutanée du médicament.

3. L'auto-injection doit se faire **au calme**.

4. Ce médicament est indiqué dans les **crises de migraine sévères** lorsque les autres traitements de la crise migraineuse n'ont pas été efficaces au cours des accès précédents. Il est important de ne pas l'utiliser dans les céphalées non migraineuses.

5. Il faut respecter la **posologie**.

6. Il est important de laisser l'auto-injecteur appliqué sur la cuisse 10 secondes au cours de l'auto-injection.

7. L'auto-administration doit se faire quand la **céphalée débute**.

L'auto-injecteur a été conçu pour garantir une grande sécurité avant, pendant et après l'injection.

## V - LA CONDUITE DU TRAITEMENT DE FOND DE LA MIGRAINE -

Le traitement de fond ne se justifie que lorsque les crises sont trop fréquentes et que le patient en ressent la nécessité, c'est-à-dire en pratique le plus souvent à partir de trois crises par mois en moyenne (18).

La décision, qui incombe donc au migraineux, dépend certes de la fréquence mensuelle des crises, mais aussi de la réponse aux traitements des crises, de la durée et de l'intensité de celles-ci, de leur retentissement sur la qualité de vie et du risque éventuel d'abus d'antalgiques (19).

Le pharmacien informera le migraineux quant au caractère astreignant que représente la prise quotidienne de ce traitement. Il lui expliquera bien la différence entre le traitement de la crise et celui-ci, préventif, l'un ne dispensant pas de l'autre.

Le choix d'un antimigraineux doit respecter certaines règles :

1. Il faut choisir un antimigraineux efficace : parmi le grand nombre de médicaments utilisés, peu ont fait l'objet d'études contrôlées, et quatorze seulement ont été trouvés efficaces dans au moins deux études en double aveugle contre placebo (64) (Tableau 2).

Traitements	Essais	Résultats			Traitements	Essais	Résultats		
		+	±	-			+	±	-
Propranolol	21	19		2	Aténolol	3	3		
Timolol	5	4		1	Nadolol	2	2		
Pizotifène	9	6	1	2	Nimopidine	5	3		2
Méthysergide	5	5			Vérapamil	3	3		
Oxétorone	4	4			Amitriptyline	3	2		1
Flunarizine	7	7			Aspirine	2	2		
Métoprolol	4	3		1	Clonidine	10	4		6

+ : réduction de la fréquence des crises de plus de 30 % que le placebo ;  
 ± : efficacité marginale  
 - : aucune différence significative avec le placebo.

**Tableau 2 :** *Traitement de fond de la migraine. 14 médicaments supérieurs au placebo dans au moins deux essais contrôlés (19).*

Le choix dépend à la fois des caractéristiques du médicament et de celles du malade lui-même.

**2. Il faut choisir un antimigraineux non encore essayé par le malade,** mais avant de conclure à l'inefficacité d'un produit, il faut s'assurer qu'il a été utilisé à posologie suffisante et pendant au moins deux mois (64).

**3. Il faut tenir compte dans le choix d'un antimigraineux, des pathologies associées du malade.** Par exemple, en cas d'hypertension artérielle, les bêta-bloquants seront souvent utilisés en premier ; en cas de syndrome dépressif associé, ce sera l'amitriptyline (19).

**4. Il faut tenir compte des contre-indications propres à chaque médicament.**

**5. Il faut tenir compte aussi du type de migraine :** ainsi, en cas de crises fréquentes de migraine avec aura, on préconisera de préférence l'aspirine et on évitera les bêta-bloquants (19).

**6. Il faut tenir compte des effets secondaires pouvant survenir.** Par exemple, chez la femme jeune qui redoute de prendre du poids, le premier traitement à essayer sera les bêta-bloquants ; chez un sujet maigre, ce sera plutôt le pizotifène, l'oxétorone ou la flunarizine (19).

Une fois le médicament choisi, et quel qu'il soit, il faudra :

**1. Atteindre progressivement la dose efficace** pour atténuer les effets secondaires (64).

**2. Rechercher la dose minimale efficace.**

**3. Faire des fenêtres thérapeutiques** de temps en temps.

**4. Tenir un calendrier des crises,** ce qui est le meilleur moyen d'apprécier l'efficacité du traitement.

**5. Eviter les associations thérapeutiques** pour deux raisons : d'une part, elles n'ont jamais été démontrées comme plus efficaces qu'un traitement unique, d'autre part, dans une maladie aussi chronique que la migraine, il vaut mieux « garder ses munitions » (66).

6. Tout traitement de fond doit être pris **au moins pendant deux à trois mois** avant de pouvoir juger s'il est efficace. A la fin de ces deux à trois mois, en cas d'échec, un autre traitement sera mis en route. En cas de succès, nous préconisons de maintenir la dose efficace pendant environ six mois puis, de diminuer très lentement la posologie afin d'essayer d'arrêter le traitement ou au moins de trouver la dose minimale efficace, le but étant d'adapter le traitement de fond aussi étroitement que possible à l'évolution spontanée de la migraine (19).

## **VI - LE SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE -**

Le traitement des migraineux a deux assises, la prise en compte de la dimension humaine et psychologique du malade et la recherche d'un médicament efficace (98).

Il est essentiel de prendre le temps d'expliquer au migraineux sa maladie, et de le rassurer sur la bénignité de celle-ci, sans pour autant minimiser la gêne qu'elle peut entraîner (18).

Le patient doit bien savoir, afin d'éviter toute déception pouvant entraîner une anxiété, ce qu'il peut attendre de ses traitements. S'il est possible de le soulager, il n'est actuellement pas question de guérison (66).

Le fait de se savoir migraineux, et d'une façon plus générale d'être malade, induit chez ceux-ci une anxiété liée à toutes les inconnues qui entourent ses symptômes. Il faut dédramatiser la situation, expliquer les signes pathologiques en termes simples et rassurer le migraineux quant à l'absence d'étiologie organique grave sous-jacente (98).

Il faudra, ensuite, analyser la dimension psychologique du symptôme, rechercher avec le migraineux s'il peut déceler une interaction entre ses propres conflits psychologiques et la survenue des crises migraineuses (98).

## **VII - ASSOCIATIONS POUR MIGRAINEUX -**

Devant l'importance de l'impact socio-économique de la migraine, des associations ont vu le jour en France.

### **1 - ASSOCIATION FRANCE MIGRAINE, AFM -**

Elle a été créée en 1989 à l'initiative de patients migraineux. Cette association a pour vocation d'aider et d'informer ces derniers, ainsi que leurs médecins, sur cette affection et ses traitements afin de promouvoir la recherche contre cette maladie (55).

Les trois grands buts de l'AFM (55) :

**1. Informer régulièrement les migraineux sur la maladie et ses traitements.** Pour cela, elle publie une lettre d'information adressée à tous ses membres, réalise des fiches pratiques régulièrement mises à jour et assure une permanence téléphonique un jour par mois.

**2. Susciter la création de comités locaux de lutte contre la migraine.**

**3. Conseiller les migraineux dans leur vie courante.**

En 1992, la migraine pourra faire partie des sujets d'EPU régionaux et toucher ainsi tous les médecins, adhérents ou non (55).

Dans l'objectif de promouvoir la recherche, l'AFM a décidé d'oeuvrer en accord avec l'industrie pharmaceutique, les grandes entreprises et les médias qui lui apporteront leur soutien, financier et matériel, et l'ensemble du corps médical français (55).

**Association France Migraine, AFM**

*59, avenue Kléber - 75116 PARIS*

*Tel. : (1) 47.27.27.29*

*Service Minitel : 36 15 MIGRAINE*

## **2 - GROUPE D'INFORMATION SUR LA MIGRAINE,** **GIM -**

Il s'est donné pour objectif l'amélioration de la compréhension et de la prise en charge de la migraine (94).

Il s'agit d'un groupe pluridisciplinaire se proposant de promouvoir et de susciter l'information concernant cette affection en mettant en oeuvre divers moyens : revue spécialisée, conférences, enquêtes de terrain, animations de groupes de malades, etc (94).

**Groupe d'Information sur la Migraine, GIM**

*47, rue de Charonne - 75011 PARIS*

*Tel. : (1) 48.06.84.66*

## **VIII - LES CENTRES ANTIMIGRAINEUX -**

### **1 - ADRESSES A PARIS -**

**Hôpital Necker**

*Consultations céphalées et migraine*

*Service du Pr DUCROT*

*149, rue de Sèvres - 75015 PARIS*

*Tel. : (1) 42.73.80.00*

---

**Hôpital la Pitié-Salpêtrière**

*Service de Neurologie*

*47, boulevard de l'Hôpital - 75013 PARIS*

*Tel. : (1) 45.70.21.12*

---

**Hôpital Rothschild**

*Service du Pr DRY*

*33, boulevard de Picpus - 75011 PARIS*

*Tel. : (1) 43.41.72.72*

---

**Hôpital Saint-Antoine**

*Service du Pr BOUSSER*

*184, rue du Faubourg-Saint-Antoine - 75012 PARIS*

*Tel. : (1) 43.44.33.33*

**2 - ADRESSES A BORDEAUX -**

**CHU**  
*Service du Pr HENRY*  
*168, cours de l'Argonne - 33000 BORDEAUX*  
*Tel. : (16) 56.91.93.91*

**3 - ADRESSES A TOULOUSE -**

**CHU Toulouse-Rangueil**  
*Service de Neurologie*  
*Avenue du Professeur Jean Paulhes - 31000 TOULOUSE*  
*Tel. : (16) 61.53.11.33*

**4 - ADRESSES A STRASBOURG -**

**Centre anti-douleur du Pr FARCOT**  
*Avenue Molière - 67000 STRASBOURG*  
*Tel. : (16) 88.28.90.00*

# **CONCLUSION**

Plusieurs millions de français souffrent, parfois presque quotidiennement, de cette maladie appelée migraine.

Nous en avons décrit les principaux types rencontrés en sachant bien qu'elle peut toucher tout le monde, même les enfants.

Il existerait bien un profil migraineux. Il s'agirait de personnes ayant un seuil migrainogène bas, avec une réactivité importante aux stimuli externes.

Pour ce qui est du mécanisme de la migraine, nous avons vu trois théories différentes : l'une vasculaire, l'autre neuronale et, enfin, une neuro-vasculaire. Cette dernière semble mettre tout le monde d'accord. En effet, il est probable qu'un cercle vicieux s'installe.

Toute thérapie efficace de la migraine doit viser sa rupture. Pour cela, deux cibles peuvent être atteintes : le système nerveux central et les vaisseaux crâniens. La migraine apparaît donc comme une vaste réaction psychophysiologique qui intègre des interférences psychiques, nerveuses et circulatoires, que l'on commence à maîtriser (73).

Les traitements de la crise, soulageant ponctuellement le malade, sont d'efficacité variable selon les individus et selon chaque accès chez un même sujet. Cette constatation est valable aussi avec les traitements de fond, visant à espacer ces crises.

Pour certains, ce sont les thérapeutiques annexes qui donnent les meilleurs résultats.

Quand il s'agit de douleur il n'y a pas de règles, le seul but restant le soulagement du migraineux.

Pour l'avenir, on pourra se baser sur deux hypothèses : le traitement de la crise de migraine relèverait avant tout d'une activité agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1D</sub>, alors que la traitement de prévention des crises serait lié avant tout à une activité antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> (83).

Cela se vérifie déjà pour certaines molécules. Dans les médicaments de la crise, agonistes 5-HT<sub>1D</sub>, on a l'ergotamine, la dihydroergotamine et le sumatriptan. Les médicaments de fond, antagonistes 5-HT<sub>2</sub>, sont la dihydroergotamine, le pizotifène, le méthysergide et les inhibiteurs calciques.

Par contre, d'autres molécules comme les bêta-bloquants, antagonistes 5-HT<sub>1A</sub>, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, sans activité sur les récepteurs de la sérotonine, sont de bons antimigraineux.

C'est dire encore que, dans l'état actuel de nos connaissances et vu l'absence de modèle animal et de physiopathologie bien établie, il existe une part empirique importante dans la découverte de nouveaux antimigraineux (83).

Peut-être, les nouveaux traitements en perspective de la crise seront-ils des antagonistes de la substance P, des agonistes de l'histamine ou des substances à action vaso-motrices (22) ?

L'avenir seul dira si, malgré la complexité de ces phénomènes, un médicament unique pourra faire stopper toutes les crises, peut-être le sumatriptan, ou bien, si chaque type d'accès relèvera, au contraire, d'un traitement spécifique.



**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1 **ALLEAUME B.**  
Migraines: Stratégies d'aujourd'hui.  
*Tonus*, 1991, 1429 : 13-15.
- 2 **AMENDOLA P.**  
La migraine ralentit la productivité européenne.  
*Panorama Med.*, 1991.
- 3 **ARNAL J.**  
Cent cas de migraines traitées par la dihydroergotamine pendant un mois à dix ans.  
*Gaz. Med. (France)*, 1979, 86, 2 : 164-167.
- 4 **AUMAITRE O., DURIF F., DORDAIN G.**  
Les multiples aspects de la migraine.  
*Gaz. Med.*, 1986, 93, 19 : 37-41.
- 5 **AYLWARD M., CHAZOT G., MADDOCK J., SCHOTT B.**  
Le traitement des migraines matinales.  
*Pr. Med.*, 1984, 13, 26 : 1617-1619.
- 6 **BARON J.C., BOUSSER M.G.**  
Traitement actuel des céphalées essentielles bénignes. Migraine : traitement des facteurs déclenchants de la crise.  
*Conc. Med.*, 1986, 108, 18 : 1433-1437.
- 7 **BARON J.C., BOUSSER M.G..**  
Traitement actuel des céphalées essentielles bénignes. Traitement de fond de la migraine et des autres céphalées.  
*Conc. Med.*, 1986, 108, 19 : 1523-1531.
- 8 **BASTIE J.N., PRADALIER A.**  
Traitement curatif et préventif de la migraine.  
*Rev. Fr. Gynécol. Obstét.*, 1991, 2834 : 28-32.
- 9 **BES A., FABRE N.**  
Incertitudes et controverses.  
*Impact Med.*, 104 : 13-16.
- 10 **BES A., FABRE N..**  
Comprendre la migraine.  
*Impact Med.*, 104 : 4-7.

- 11 BES A., FABRE N...**  
Débit sanguin cérébral et migraine sans aura.  
*Path. Biol.*, 1992, 40, 4 : 325-331.
- 12 BES A., GERAUD G.**  
Où va la recherche ?  
*Impact Med.*, 104 : 20-21.
- 13 BES A., SOULAGES X., DELPA P.A.**  
Comment comprendre la migraine ?  
*Gaz. Med.*, 1986, 93, 19 : 73-78.
- 14 BETERMIEZ P., SEVESTRE H., PEDINIELLI J.L.**  
Physiopathologie de la migraine, incidences thérapeutiques.  
*N.P.N. Med.*, 1987, 7, 128 : 407-411.
- 15 BORNE H.**  
Pilule et migraine.  
*Impact Med. Quot.*, 1991, 26 : 15.
- 16 BOURIN M.**  
La sérotonine et les antisérotoninergiques.  
*Rev. Prat. (Paris)*, 1990, 40, 18 : 1711-1713.
- 17 BOUSSER M.G.**  
Est-ce bien une migraine ?  
*Gaz. Med.*, 1986, 93, 19 : 35-36.
- 18 BOUSSER M.G., MASSIOU H.**  
Les traitements de la migraine.  
*Gaz. Med.*, 1986, 93, 19 : 57-62.
- 19 BOUSSER M.G., MASSIOU H..**  
La conduite du traitement de la migraine.  
*Path. Biol.*, 1992, 40, 4 : 406-412.
- 20 BOUSSER M.G..**  
Pharmacologie clinique de la migraine.  
*Path. Biol.*, 1992, 40, 4 : 269-270.
- 21 BOUSSER M.G...**  
Migraine et algie vasculaire de la face.  
*Sandoz Ed.*, 1979 : 131-134.

- 22 BOUSSER M.G....**  
Les nouveaux traitements de la migraine.  
*Extrait de Stratégies des thérapies innovantes, 2<sup>o</sup> Colloque de recherche clinique d*
- 23 CATARCI T., CLIFFORD ROSE F.**  
Migraine and heredity.  
*Path. Biol., 1992, 40, 4 : 284-286.*
- 24 CATAU G.**  
Migraine et antimigraïneux.  
*Act. Pharm., 1990, 275 : 34-45.*
- 25 CHALAMET J., QUESTEL R.**  
Essai randomisé phapax/placebo dans les céphalées communes.  
*Lab. Lehning.*
- 26 CIURANA A.J.**  
La migraine : aspects cliniques, mécanisme, traitement médical.  
*Act. Pharm., 1982, 190 : 65-67.*
- 27 CLEAL A.**  
Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device.  
*Eur. Neurol., 1991, 31 : 323-331.*
- 28 CLEMENT F., LOISY C., JOLY H., CROCQ L., KERILIS C., LUCIEN M.**  
Etude statistique des résultats de la cure de Vichy dans une série de 232 cas de migraines et de céphalées.  
*Pr. Therm. Clim., 1979, 116 : 211-215.*
- 29 D'ANGLEJEAN CHATILLON J.**  
Safari au pays des migraines.  
*J. J. Prat., 1989, 146 : 8-14.*
- 30 DE LIGNIERES B.**  
La migraine cataméniale.  
*Rev. Prat. (Paris), 1990, 40, 5 : 395-398.*
- 31 DE LIGNIERES B., VINCENS M., THALABARD J.C., KUTTENN M.**  
Migraine et vie hormonale de la femme.  
*Gaz. Med., 1986, 93, 19 : 43-49.*

- 32 DEFER G., MACQUIN-MAVIER I., LHOSTE F.**  
Le traitement de la migraine, ses bases pharmacologiques.  
*Conc. Med.*, 1985, 107, 38 : 3587-3592.
- 33 DRY J., PRADALIER A.**  
Les antisérotonines.  
*Extrait de Migraines et Céphalées, Colloque de Saint-Germain-en-Laye, Sandoz Ed., 198*
- 34 EDMEADS J.**  
Migraine : disease or syndrome ?  
*Path. Biol.*, 1992, 40, 4 : 279-283.
- 35 EMILE J., CHAZOT G., BOUREAU F., D'ALLENS H.**  
Traitement de la crise de migraine sévère : étude comparative sumatriptan sous-cutanée contre thérapeutiques habituelles.  
*Extrait de Société française d'études des Migraines et Céphalées, Réunion, 1993.*
- 36 FABRE N., BES A.**  
La migraine : traitement.  
*Impact Med.*, 104 : 16-19.
- 37 FABRE N., GERAUD G., BES A.**  
Reconnaître la migraine.  
*Impact Med.*, 104 : 9-12.
- 38 FERRARI M.D., HAAN J., VISSER W.H., SAXENA P.R., BAX W.A., MULDER I**  
Le sumatriptan en pratique clinique.  
*J. Pharm. Belg.*, 1993, 48, 6 : 471-478.
- 39 GAUDELUS J., VINAS R., SAUVION A., NATHANSON M., PERELMAN R.**  
Traitement de la migraine de l'enfant.  
*Med. Inf.*, 1988, 1 : 85-90.
- 40 GAUTHIER C.**  
Traitement de la migraine.  
*Impact Internat, Neur.*, 1993 : 419-425.
- 41 GAUTHIER C., DELFINER B., DEGOS C.F.**  
Les bêta-bloquants dans les affections neurologiques.  
*Rev. Prat. (Paris)*, 1984, 34, 19 : 973-977.

- 42 GIRARD M.**  
Action de la dihydroergotamine utilisée seule dans la prévention de la migraine (à propos de 80 cas).  
*J. Med. Lyon, 1969 : 1-15.*
- 43 GOADSBY P.J., LANCE J.W.**  
Physiopathologie de la migraine.  
*Rev. Prat. (Paris), 1990, 40, 5 : 389-393.*
- 44 HAMON M.**  
Les récepteurs de la sérotonine : des cibles pour les antimigraineux.  
*La Lettre du Pharmacologue, 1992, 6, 9 : 211-214.*
- 45 Headache classification Committee of the International Headache Society**  
Classification and Diagnostic criteria for Headache disorders, cranial neuralgias and facial pain.  
*Cephalalgia, 1988, 8, suppl 7 : 1-96.*
- 46 HENRY P.**  
Céphalées, névralgies crâniennes, douleurs de la face, classification et critères diagnostics.  
*Rev. Prat. (Paris), 1990, 40, 5 : 416-450.*
- 47 HENRY P., DURU G., CHAZOT G., DARTIGUES J.F.**  
La migraine en France.  
*John Libbey Eurotext., Paris, 1993, 138 pages.*
- 48 HENRY P., LEGRAND A.**  
Essai thérapeutique du pizotifène dans les migraines et céphalées apparentées.  
*Bordeaux Med., 1978, 11, 23 : 2155-2158.*
- 49 HENRY P., LUCAS J.**  
Epidémiologie de la maladie migraineuse.  
*Gaz. Med., 1986, 93, 19 : 51-55.*
- 50 HENRY P..**  
La migraine selon l'International Headache Society (IHS).  
*Path. Biol., 1992, 40, 4 : 273-278.*
- 51 HENRY P...**  
Désernil\* ou méthysergide, la plus ancienne des antisérotonines antimigraineuses.  
*Rev. Prat. (Med. Gen.), 1987, 6 : 11-13.*

- 52 HORVILLEUR A.**  
Guide familial de l'homéopathie.  
*Encyclopédie et Connaissance, Hachette, Paris, 1983, 164 pages.*
- 53 HUMBERT H., LAVENE D., SOUCHET T., DUBRAY C.**  
Etudes pharmacocinétiques du Diergo-Spray\*.  
*Symposium Diergo-Spray\*, Lab. Sandoz, 1987 : 7-15.*
- 54 HUMPHREY P.P.A. et Al.**  
Preclinical studies on the anti-migraine drug, sumatriptan.  
*Eur. Neurol., 1991, 31 : 282-290.*
- 55 KAMEL M.**  
Migraine : une association pour informer patients et médecins.  
*Impact Med. Quot., 1991, 4710 : 21.*
- 56 KIRKHAM A.J.T.**  
A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine.  
*Eur. Neurol., 1991, 31 : 314-322.*
- 57 LALARDIE B.**  
Migraine : à la recherche du mécanisme.  
*Impact Med. Quot., 1991, 81 : 3.*
- 58 LANCE J.W.**  
Pathophysiology of migraine : a tentative synthesis.  
*Path. Biol., 1992, 40, 4 : 355-360.*
- 59 LAURITZEN M.**  
Spreading depression and migraine.  
*Path. Biol., 1992, 40, 4 : 332-337.*
- 60 LEMAIRE V.**  
Prévention de la migraine par de faibles doses d'aspirine.  
*Conc. Med., 1991, 113, 6 : 431.*
- 61 LOISY C., BEORCHIA S.**  
Lopressor\* dans le traitement de la migraine.  
*Gaz. Med., 1987, 94, 7 : 74-78.*
- 62 MANCINI J.**  
La migraine de l'enfant.  
*Gaz. Med. (Paris), 1992, 99, 36 : 28-32.*

- 63 MARTIN J.B.**  
Céphalées.  
*Harrison T.R., Principes de médecine interne, Flammarion, chap.18 : 108-115.*
- 64 MAS J.L., BOUSSER M.G., BARON J.C.**  
Migraine et algie vasculaire de la face.  
*Rev. Prat., 1984, 34, 15 : 695-710.*
- 65 MASSIOU H.**  
La première consultation pour une céphalée.  
*Concours Med., 1991, 113, 2 : 136-138.*
- 66 MASSIOU H., BOUSSER M.G.**  
Céphalées essentielles bénignes.  
*Editions Techniques, Encycl. Med. Chir. (Paris-France), Thérapeutique, 1992, 12 pages.*
- 67 MASSIOU H., BOUSSER M.G..**  
Les antimigraineux, généralités et traitement de la crise.  
*Rev. Prat. (Paris), 1986, 36, 5 : 193-198.*
- 68 MASSIOU H., BOUSSER M.G...**  
Les antimigraineux utilisés dans le traitement de fond.  
*Rev. Prat., 1986, 36, 5 : 199-204.*
- 69 MASSIOU H., BOUSSER M.G....**  
Bêta-bloquants et migraine.  
*Path. Biol., 1992, 40, 4 : 373-380.*
- 70 MONTASTRUC J.L.**  
Sérotonine et migraine.  
*Rev. Prat., 1991, 41, 14 : 1281-1284.*
- 71 MONTASTRUC J.L., SENARD J.M.**  
Médicaments anticalciques et prophylaxie de la migraine.  
*Path. Biol., 1992, 40, 4 : 381-388.*
- 72 NICOLLE M.H.**  
Facteurs déclenchants des migraines.  
*Gaz. Med., 1991, 98, 21 : 37-39.*
- 73 OLESEN J.**  
Les mécanismes de la migraine.  
*La Recherche, 1992, 240, 23 : 160-*

- 74 OLESEN J.**  
Cerebral blood flow in migraine with aura.  
*Path. Biol.*, 1992, 40, 4 : 318-324.
- 75 OLLAT H.**  
Agonistes et antagonistes de la sérotonine et migraine.  
*Path. Biol.*, 1992, 40, 4 : 389-396.
- 76 OLLAT H., BOUSSER M.G.**  
Physiopathologie de la migraine.  
*Ann. Med. Interne*, 1992, 143, 3 : 173-183.
- 77 OLLAT H., GURRUCHAGA J.M.**  
Plaquettes et migraine.  
*Path. Biol.*, 1992, 40, 4 : 305-312.
- 78 PINSARD N.**  
Migraines de l'enfant.  
*Gaz. Med.*, 1986, 93, 19 : 65-71.
- 79 PLOSKER G.L., MC TAVISH D.**  
Sumatriptan : a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache.  
*Drugs*, 1994, 47, 4 : 622-651.
- 80 PLUVINAGE J.L.**  
Un nouveau traitement de la maladie migraineuse : le pizotifène.  
*Gaz. Med. (France)*, 1977, 84, 15 : 1618-1620.
- 81 PRADALIER A. et Al.**  
Etude comparative indoramine versus dihydroergotamine dans le traitement préventif de la migraine.  
*Thérapie*, 1988, 43 : 293-297.
- 82 PRADALIER A., VINCENT D.**  
Migraine et anti-inflammatoires non stéroïdiens.  
*Path. Biol.*, 1992, 40, 4 : 397-405.
- 83 PRADALIER A., VINCENT D., CORNAILLE G.**  
Nouveaux axes de recherche dans la migraine.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1993, 69, 14 : 421-428.

- 84 PREVOT M.**  
La migraine : quelles plantes peuvent soulager ceux qui en souffrent ?  
*Th. D. Pharm., Amiens, 1987, 49, 97 pages.*
- 85 RASCOL A., FANCHAMPS A.**  
Antimigraineux.  
*Sem. Hôp. Paris, 1984, 60, 44-45 : 3137-3161.*
- 86 REDI R.L., YEN S.S.C.**  
Premenstrual syndrome.  
*Am. J. Obstet. Gynecol., 1981, 139 : 85-104.*
- 87 RODDE D.**  
Stratégies de crise.  
*M.P.L., 1992, 1986 : 18-27.*
- 88 RODDE D..**  
La fin d'un casse tête.  
*M.P.L., 1991, 1942 : 15-20.*
- 89 ROGER M.**  
Les facteurs précipitants de la migraine.  
*Vie Med., 1984, 29, 2 : 1313-1317.*
- 90 ROQUIER-CHARLES D.**  
La Migraine.  
*Act. Pharm., 1991, 291 : 9-12.*
- 91 ROSENBAUM H.**  
Une nouvelle approche thérapeutique des migraines menstruelles.  
*Rev. Fr. Gynécol. Obstétr., 1984, 79 : 7-9.*
- 92 ROSS-LEE L., EADIE M., TYRER Y.**  
Aspirin treatment of migraine attacks.  
*Cephalalgia, 1982, 2 : 71-76.*
- 93 SABATIER S.**  
Migraine et homéopathie.  
*Th. D. Pharm., Lyon, 1991, 25, 120 pages.*
- 94 SALOMON P.Y.**  
Maux de tête.  
*M.P.L., Cahier Théra-Pratique, 1993, 2012.*

- 95 SAUVION S., VINAS A., NATHANSON M., GAUDELUS J.**  
Traitement des épilepsies primaires type grand mal et petit mal de l'enfant et de l'adolescent.  
*Med. Infant.*, 1987, 94 : 319-323.
- 96 SCHMIDT R.**  
L'influence de la caféine sur l'absorption de l'ergotamine.  
*Extrait de Migraines et Céphalées, Colloque de Strasbourg, 1974 : 145-149.*
- 97 SELBY G., LANCE J.W.**  
Observations of 500 cases of migraine and allied vascular headache.  
*J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 1960, 23 : 23-32.
- 98 SIMON L., TOUCHON J., HERISSON CH.**  
Céphalées et migraines.  
*Masson, Paris, 1993, 232 pages.*
- 99 TEHINDRAZANARIVELO A., MASSIOU H., BOUSSER M.G.**  
Quoi de neuf dans le traitement de la migraine ?  
*Rev. Prat. (Paris)*, 1990, 40, 5 : 407-410.
- 100 THOMAS J., THOMAS E., THOMB E.**  
Migraine et cure de Vittel.  
*Pr. Therm. Clim.*, 1993, 130, 2, 104-110.
- 101 THOMAS J., THOMB E.**  
Premiers cas de migraines traitées à Vittel par rééquilibration du système neuromusculaire cervico-facial.  
*Pr. Therm. Clim.*, 1991, 128, 2 : 49-52.
- 102 THOMAS J., THOMB E., FAURE G., BAUER G.**  
Faut-il modifier nos conceptions sur la pathogénie et le traitement des migraines ?  
*Pr. Therm. Clim.*, 1991, 128, 2 : 53-58.
- 103 TRAVADON V.**  
Traitement de la migraine. Intérêt du thermalisme.  
*Th. D. Pharm., Aix-Marseille, 1987, 1165/B, 58 pages.*
- 104 VERIER A., JOMIN M.**  
Les céphalées.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1986, 62, 31 : 2507-2513.

**105 VINCENT D.**

Céphalées et alimentation.

*Act. Pharm.*, 1990, 272 : 10-11.

**106 ZAWODNIK S., SKŁODOWSKA S., GIRARD J.P.**

Les migraines alimentaires.

*Med. Hyg.*, 1989, 471, 1799, 1998-2002.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Dictionnaire Vidal 1994. Editions du Vidal.
2. Dorosz 1992. Editions Maloine.
3. Guide National de Prescription des médicaments 1992. Editions du Vidal.
4. *Imigrane\** en Pratique. Laboratoires Glaxo.
5. *Sanmigran\**, le traitement de fond de la migraine. Laboratoires Sandoz.
6. *Diergo-Spray\**. Laboratoires Sandoz.
7. Ne confondez plus... les dérivés de l'ergot de seigle. Laboratoires Sandoz.
8. Migraines et rythmes biologiques. Laboratoires Laphal.
9. Migraine et facteurs alimentaires. Laboratoires Laphal.
10. Migraines : facteurs climatiques et géographiques. Laboratoires Laphal.
11. *Oligosols Cobalt\**, fiche technique. Laboratoires Labcatal.
12. *Seloken 200\**, en pratique quotidienne. Laboratoires Astra France.
13. *Vidora\**. En première intention, traitement de fond de la migraine. Laboratoires Wyeth France.
14. *Migwell\**, fiche technique. Laboratoires Wellcome S.A..
15. *MigPriv\**, fiche technique. Laboratoires Synthelabo France.

# **TABLE DES MATIERES**

Plan.....	6
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LA MIGRAINE.....</b>	<b>10</b>
Plan première partie.....	11
<b>I - GENERALITES.....</b>	<b>13</b>
1. Historique.....	13
2. Définition.....	14
3. La maladie migraineuse.....	15
<b>II - EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>17</b>
1. Chez l'adulte.....	17
2. Chez l'enfant.....	19
3. L'incidence familiale.....	19
4. Le terrain migraineux.....	20
5. Les associations morbides.....	21
<i>A. Migraine et appareil cardio-vasculaire.....</i>	<i>21</i>
<i>B. Migraine et épilepsie.....</i>	<i>21</i>
6. Evolution de la maladie migraineuse.....	22
<b>III - LES DIFFERENTES MIGRAINES.....</b>	<b>23</b>
1. La migraine sans aura.....	25
2. La migraine avec aura.....	28
3. Les migraines atypiques.....	31
<i>A. La migraine avec aura prolongée.....</i>	<i>31</i>
<i>B. La migraine hémiplégique familiale.....</i>	<i>32</i>
<i>C. La migraine basilaire.....</i>	<i>33</i>
<i>D. L'aura migraineuse sans céphalée.....</i>	<i>34</i>
<i>E. La migraine avec aura brusque.....</i>	<i>35</i>
4. La migraine ophtalmoplégique.....	36
5. La migraine rétinienne.....	37
6. Les complications de la migraine.....	38
<i>A. L'état de mal migraineux.....</i>	<i>38</i>
<i>B. L'infarctus migraineux.....</i>	<i>38</i>

7. Les syndromes périodiques de l'enfant.....	40
A. Le vertige paroxystique bénin de l'enfance.....	40
B. Hémiplégie alternante de l'enfance.....	41
8. Les migraines de l'enfant.....	42
A. La migraine sans aura.....	42
B. La migraine avec aura.....	43
C. Les migraines accompagnées chez l'enfant.....	43
9. La migraine cataméniale.....	44
A. Les variations hormonales endogènes au cours de la vie d'une femme.....	44
B. Le syndrome prémenstruel.....	45
C. Le syndrome périmenstruel.....	45

<b>IV - LA PHYSIOPATHOLOGIE.....</b>	<b>46</b>
1. La circulation cérébrale.....	47
A. Dans la migraine avec aura.....	47
B. Dans la migraine sans aura.....	50
C. Synthèse.....	50
2. La théorie vasculaire.....	51
3. La théorie neuronale.....	55
4. La théorie neuro-vasculaire.....	56
5. Les modifications biochimiques systémiques.....	59
A. La sérotonine et les plaquettes sanguines.....	59
B. Les catécholamines et substances voisines.....	61
C. Les acides gras libres.....	62
D. Les prostaglandines.....	62
E. La bradykinine.....	62

<b>DEUXIEME PARTIE : LES ANTIMIGRAINEUX</b> .....	63
Plan deuxième partie.....	64

<b>I - LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE LA CRISE MIGRAINEUSE</b> .....	68
1. Les antalgiques.....	68
2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	71
A. Les salicylés.....	72
B. Les dérivés de l'acide propionique.....	73
C. Les anthraniliques ou fénamates.....	74
D. Les indoliques.....	74
3. Les dérivés de l'ergot de seigle.....	75
4. Le sumatriptan.....	79
A. Mécanisme d'action.....	80
B. Sort du médicament.....	81
C. Indications.....	81
D. Efficacité.....	82
E. Posologie.....	87
F. Effets indésirables et tolérance.....	88
G. Contre-indications.....	89
H. Associations à proscrire.....	89
I. Mise en garde.....	90
J. Précautions d'emploi.....	90
K. Mode d'emploi.....	91
L. Présentation.....	93
M. Stabilité.....	93
N. Conservation.....	93
<b>Tableau récapitulatif des traitements de la crise de migraine</b> .....	94

<b>II - PREVENTION DE LA MIGRAINE PAR UN TRAITEMENT DE FOND</b> .....	95
1. Les stabilisants du tonus vasculaire.....	96
2. Les bêta-bloquants.....	99
3. Les anti-sérotoninergiques.....	101
4. Un alpha-bloquant.....	104
5. Les anti-agrégants plaquettaires.....	105
6. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	105
7. Les anti-dépresseurs.....	106
8. Le lithium.....	107
 <b>Tableau récapitulatif des traitements de fond de la migraine</b> .....	108
 <b>III - TRAITEMENTS DE L'ETAT DE MAL MIGRAINEUX</b> .....	109
 <b>IV - TRAITEMENTS DE LA MIGRAINE DE L'ENFANT</b> .....	110
1. Traitement de la crise.....	110
2. Traitement préventif.....	112
 <b>V - TRAITEMENTS DE LA MIGRAINE CATAMENIALE</b> .....	113
1. Cycles spontanés.....	113
2. Cycles artificiels.....	115
 <b>VI - LES THERAPEUTIQUES ANNEXES</b> .....	116
1. L'homéopathie.....	117
2. La phytothérapie.....	118
3. L'oligothérapie.....	119
4. La crénothérapie ou le thermalisme.....	120
5. L'acupuncture.....	121
6. La mésothérapie.....	121
7. Les manipulations cervicales.....	121
8. La relaxation.....	122
9. Le « biofeedback ».....	122

<b>TROISIEME PARTIE : LE PHARMACIEN D'OFFICINE ET LA MIGRAINE</b> .....	123
Plan troisième partie.....	124
<b>I - CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES</b> .....	126
<b>II - RECHERCHE DES FACTEURS DECLENCHANTS</b> .....	127
1. Les aliments et boissons.....	128
2. Les habitudes alimentaires.....	130
3. Les facteurs psychologiques.....	131
4. Les facteurs hormonaux.....	132
5. Les facteurs sensoriels.....	133
6. Les facteurs climatiques.....	133
7. Le facteur allergique.....	134
8. Les autres facteurs.....	134
<b>III - CONDUITE DU TRAITEMENT DE LA CRISE MIGRAINEUSE</b> .....	135
<b>IV - CONSEILS PARTICULIERS POUR LE SUMATRIPTAN - <i>IMIGRANE</i>*</b> .....	137
<b>V - LA CONDUITE DU TRAITEMENT DE FOND DE LA MIGRAINE</b> .....	138
<b>VI - LE SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE</b> .....	141
<b>VII - ASSOCIATIONS POUR MIGRAINEUX</b> .....	142
1. Association France Migraine, AFM.....	142
2. Groupe d'Information sur la Migraine, GIM.....	143
<b>VIII - LES CENTRES ANTIMIGRAINEUX</b> .....	144
1. Adresses à Paris.....	144
2. Adresses à Bordeaux.....	145
3. Adresses à Toulouse.....	145
4. Adresses à Strasbourg.....	145

**CONCLUSION**.....146

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**.....149

**BIBLIOGRAPHIE**.....161

**TABLE DES MATIERES**.....163



REPARAT BOUSQUET (Valérie)  
LA MIGRAINE ET LES ANTIMIGRAINEUX EN 1994.  
Th. D. Pharm. ; Limoges, 1994.

---

RESUME :

La migraine, ce n'est pas un simple mal de tête banal, c'est une véritable maladie à part entière.

Bien que cette pathologie soit une des plus courantes, elle reste, encore de nos jours, une des plus mal soignées. On compte plus de douze pour cent de la population, considérés comme « vrais migraineux », et les trois quarts sont des femmes.

Sans jamais parvenir à de véritables guérisons, les thérapeutiques modernes apportent malgré tout un confort de vie pour cette maladie très invalidante.

Jusqu'à ces dernières années, le traitement de la crise de migraine reposait essentiellement sur les dérivés de l'ergot de seigle et l'aspirine. Enfin commercialisé en France depuis le 26 Septembre 1994, le sumatriptan va-t-il être une thérapeutique révolutionnaire ?

Les traitements de fond de la maladie migraineuse sont à base de bêta-bloquants et de molécules à action anti-sérotoninergique.

Que ces traitements soient curatifs, destinés à soulager la douleur de l'accès migraineux, ou préventifs, visant à diminuer la fréquence de ces crises, qu'ils soient médicamenteux ou non, le rôle du pharmacien d'officine reste important, tant au niveau de ses conseils que de son soutien moral.

---

MOTS CLES : *migraine, antimigraineux, sumatriptan.*

---

JURY :

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD  
Monsieur F. COMBY, Maître de Conférences  
Madame M. CHABRERIE, Pharmacien

*Président*  
*Juge*  
*Juge*