

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE 2018

2018/TOU3/2020

## **THÈSE**

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue par : **Jourdet Nicolas**

Le 4 Mai 2018

**Les céphalées par abus médicamenteux :  
Prévention par le bon usage des médicaments  
indiqués dans les céphalées primaires  
Usage problématique des opioïdes**

Directeur de thèse : Pr Anne Roussin

Jury

Président : Anne Roussin, PU-PH Pharmacologie

1<sup>er</sup> assesseur : Elisa Boutet, MCU Toxicologie

2<sup>ème</sup> assesseur : Laurence Solomiac, Docteur en pharmacie

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 08 janvier 2018**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maitres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JULLIARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

# Remerciements

## **A Madame le Professeur Anne Roussin,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse malgré votre importante charge de travail.

Je vous remercie d'avoir bien voulu me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect et de mes sincères remerciements.

Merci de votre confiance, vos conseils et vos enseignements.

## **A Madame le Professeur Elisa Boutet,**

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de juger ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

## **A Madame Laurence Solomiac,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Merci pour votre participation et votre regard critique sur ce travail.

J'ai eu l'occasion à plusieurs reprises de travailler avec vous et vos conseils ont été très précieux.

## **A mes parents,**

Pour votre patience durant toutes ces années. Merci de votre soutien inconditionnel dans les moments difficiles.

**A ma sœur, et mon frère**

Qui m'ont encouragé et se sont intéressés de près à la rédaction de cette thèse. Je vous souhaite le meilleur dans vos vies.

**A mes grands-parents, présents et disparus,**

Ils ont accompagné ma petite enfance et ont été présents jusqu'à ce jour.

**A Christine Roquejoffre,**

Merci de m'avoir fait confiance pendant toutes ces années, d'avoir été là dans les moments difficiles et de m'avoir encouragé.

**A Patricia, Elodie et Céline**

Merci pour votre bonne humeur, votre soutien et vos encouragements.

**A Blanche Gonzalez**

Merci de m'avoir pris régulièrement en tant que stagiaire durant toute ma formation. J'ai beaucoup appris à tes côtés.

**A tous ceux, qui m'ont soutenu de près ou de loin durant toutes ces années.**

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	12
<b>PARTIE 1 :</b> .....	13
<b>GENERALITES SUR LES CEPHALEES, MIGRAINES ET CEPHALEES DE TENSION</b> .....	13
Chapitre 1 : épidémiologie et impact socio-économique des céphalées.....	14
1) Épidémiologie des céphalées .....	14
2) Conséquences socio-économiques des céphalées et handicap...	16
Chapitre 2 : classification des céphalées .....	19
Chapitre 3 : diagnostic des céphalées .....	20
1) L'interrogatoire.....	21
2) L'examen clinique .....	24
Chapitre 4 : la migraine.....	25
1) Définition .....	25
2) La migraine sans aura .....	26
2.1) Diagnostic .....	26
2.2) La céphalée migraineuse .....	26
2.3) Prodromes.....	27
2.4) Symptômes associés .....	27
3) La migraine avec aura .....	28
3.1) Diagnostic .....	28
3.2) La migraine avec aura typique.....	29
3.3) Migraine avec aura du tronc cérébral.....	30
3.4) Migraine hémiplégique .....	31
3.5) La migraine rétinienne.....	31
4) Les complications de la migraine .....	31
4.1) La migraine chronique.....	31
4.2) L'état de mal migraineux.....	32
4.3) Aura persistante sans infarctus .....	32
4.4) L'infarctus migraineux .....	32
5) Les facteurs déclenchants .....	32
6) Physiopathologie de la migraine.....	33
6.1) Le déclenchement de la crise .....	33

6.2) Les mécanismes de l'aura migraineuse.....	34
6.3) La céphalée migraineuse .....	34
Chapitre 5 : les céphalées de tension .....	35
1) Caractéristique de la céphalée de tension .....	36
2) Les différentes formes cliniques de la céphalée de tension .....	37
3) Physiopathologie de la céphalée de tension .....	39
<b>PARTIE 2 :</b> .....	40
<b>LES CEPHALEES PAR ABUS MEDICAMENTEUX</b> .....	40
Chapitre 1 : découverte des céphalées par abus médicamenteux.....	41
Chapitre 2 : Epidémiologie et aspects socioéconomiques des CAM.....	42
1) Epidémiologie .....	42
2) Aspect individuel .....	43
3) Aspect économique.....	43
Chapitre 3 : Définition .....	44
Chapitre 4 : Les molécules impliquées.....	46
1) Fréquence des molécules impliquées .....	46
2) Particularités selon la molécule abusée .....	48
Chapitre 5 : Démarche et diagnostics différentiels .....	49
Chapitre 6 : Facteurs de risque des CAM.....	51
1) Terrain céphalalgique.....	51
2) Des facteurs héréditaires .....	52
3) Des facteurs psychosociaux et socio-économiques.....	53
4) Des prises fréquentes et régulières .....	53
Chapitre 7 : Physiopathologie de la céphalée par abus médicamenteux ..	55
Chapitre 8 : De la céphalée épisodique à la CAM .....	56
<b>PARTIE 3 :</b> .....	58
<b>USAGE PROBLEMATIQUE DES OPIOIDES DANS LES CEPHALEES</b>	
<b>PRIMAIRES</b> .....	58
Chapitre 1 : Historique .....	59
Chapitre 2 : Mécanisme d'action .....	59
1) Les récepteurs opioïdes.....	59
2) Classification du ligand en fonction de l'affinité avec les récepteurs .	60
Chapitre 3 : Les propriétés pharmacologiques des opioïdes .....	62
1) Sur le système nerveux.....	62
1.1) Analgésie.....	62
1.2) Actions psychomotrices .....	62
1.3) Actions psychoactives .....	62

2) Sur le système respiratoire .....	63
2.1) Dépression respiratoire .....	63
2.2) Bronchoconstriction .....	63
2.3) Action antitussive .....	63
3) Sur le système cardiovasculaire .....	63
3.1) Action sur la fréquence cardiaque .....	63
3.2) Action sur les vaisseaux .....	63
4) Sur le système digestif .....	63
5) Sur l'appareil urinaire .....	64
6) Sur l'œil .....	64
Chapitre 4 : Les molécules .....	64
1) Les opioïdes de palier 2 .....	64
1.1) la codéine .....	65
1.2) Le tramadol .....	65
2) les opioïdes de palier 3 .....	65
2.1) La morphine .....	65
2.2) L'oxycodone .....	66
2.3) L'hydromorphone .....	66
2.4) Le Fentanyl .....	66
2.5) La Buprénorphine .....	66
Chapitre 5 : Règles de prescription et de délivrance des opioïdes .....	67
1) Les antalgiques opioïdes de palier 2 .....	67
2) Les antalgiques de palier 3 .....	68
Chapitre 6 : La pharmacodépendance aux opioïdes .....	70
1) Définition .....	70
2) La tolérance .....	72
3) La dépendance physique aux opioïdes .....	75
4) La dépendance psychologique aux opioïdes et l'addiction .....	76
Chapitre 7 : Place des opioïdes dans la prise en charge des céphalées primaires .....	77
1) Principes généraux .....	77
2) Les opioïdes faibles .....	78
3) Les opioïdes forts .....	79
Chapitre 8 : Bilan : Opioïdes et céphalées primaires .....	80
<b>PARTIE 4 : .....</b>	<b>82</b>
<b>PREVENTION ET PRISE EN CHARGE DES CEPHALEES PAR ABUS MEDICAMENTEUX .....</b>	<b>82</b>

Chapitre 1 : Prévention primaire des céphalées par abus médicamenteux...	83
1) Introduction.....	83
2) La prise en charge de la migraine .....	85
2.1) Principes généraux. ....	85
2.2) Les traitements de la crise migraineuse.....	86
2.2.1) Les antalgiques non spécifiques .....	87
2.2.2) Les traitements spécifiques .....	89
2.2.3) Stratégie thérapeutique .....	92
2.3) Les Traitements de fond .....	94
2.3.1) Les bêta bloquants .....	95
2.3.2) Les antiépileptiques .....	96
2.3.3) Les anti sérotoninergiques .....	97
2.3.4) Les antagonistes calciques.....	97
2.3.5) Les antidépresseurs.....	98
2.3.6) stratégie thérapeutique du traitement de fond .....	98
3) Prise en charge de la céphalée de tension.....	100
3.1) Principes généraux.....	100
3.2) Les traitements de crise.....	101
3.2.1) Le paracétamol .....	102
3.2.2) Les AINS et l'aspirine.....	102
3.2.3) Les combinaisons d'analgésiques .....	102
3.2) Les traitements de fond de la céphalée de tension .....	103
4) Méthodes non pharmacologiques .....	104
4.1) La relaxation .....	104
4.2) Le biofeedback (rétrocontrôle).....	104
4.3) Les thérapies de gestion de stress .....	105
4.4) Acupuncture .....	105
4.5) Efficacité de ces traitements .....	105
Chapitre 2 : Prise en charge des céphalées par abus médicamenteux .....	106
1) Avant le sevrage .....	106
2) Les modalités de sevrage .....	106
2.1) Sevrage médicamenteux en ambulatoire .....	107
2.2) Sevrage en milieu hospitalier .....	108
2.3) Les mesures d'accompagnement non pharmacologique du sevrage .....	109
2.4) Résultats et pronostic du sevrage.....	109
Chapitre 3 : Rôle du pharmacien d'officine.....	111

1) Conseils et automédication .....	111
2) Analyse et délivrance d'une prescription médicale.....	112
<b>CONCLUSION</b> .....	114
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	115
<b>ANNEXES</b> .....	125

# INTRODUCTION

La céphalée est une plainte fréquente chez le médecin généraliste, ou au comptoir d'une d'officine. Toute personne souffrira au moins une fois dans sa vie d'un mal de tête.

Les céphalées primaires, au rang desquelles font partie les migraines et les céphalées de tension, sont de loin les plus fréquentes. Elles sont encore sous-diagnostiquées et insuffisamment prises en charge. L'automédication est souvent la règle. Pourtant, elles peuvent entraîner un handicap majeur sur la vie socio-économique du patient.

Les céphalées par abus médicamenteux existent uniquement sur un terrain céphalalgique préalable, et notamment chez les personnes souffrant de migraines ou de céphalées de tension fréquentes. Face à cette situation, et le nombre de personne pouvant souffrir de ces pathologies, il me paraissait indispensable dans une première partie, de traiter des céphalées en général, tout en insistant sur les céphalées de tension et la migraine.

Dans une deuxième partie, nous discuterons spécifiquement des céphalées par abus médicamenteux.

La place des opioïdes dans le traitement des céphalées primaires, ainsi que leurs utilisations problématiques dans cette indication seront abordées dans une troisième partie.

Pour conclure, nous parlerons dans une dernière partie, de la prévention ainsi que de la prise en charge des céphalées par abus médicamenteux.

**PARTIE 1 :**

**GENERALITES SUR LES CEPHALEES,  
MIGRAINES ET CEPHALEES DE TENSION**

# Chapitre 1 : épidémiologie et impact socio-économique des céphalées

## 1) Épidémiologie des céphalées

Toute personne a au moins souffert, une fois dans sa vie, de céphalées plus ou moins invalidantes, indépendamment du sexe, de l'âge ou la catégorie socio-économique.

La prévalence d'une pathologie peut être définie comme le nombre de cas de cette maladie dans la population considérée. Elle ne distingue pas les nouveaux cas des anciens cas. La prévalence des céphalées s'élève à plus de 90% (1). Si on considère la prévalence ponctuelle et globale, on recense 47 % de personnes souffrant, à un moment donné, d'un mal de tête.

La grande majorité des patients souffrent de céphalées primaires, c'est-à-dire sans cause apparente. Seulement 2 à 4 % de personnes consultent pour des céphalées secondaires, en rapport avec un problème ou une pathologie sous-jacente.

L'Organisation Mondiale de la Santé estime la prévalence des céphalées courantes à près de 50 % de la population mondiale. Plus de 75 % des personnes âgées de 18 à 65 ans affirment avoir souffert de céphalées l'année écoulée. 1,7% à 4 % de la population mondiale estime souffrir de céphalée au moins 15 jours par mois (2).

Les céphalées de tension et les migraines sont respectivement classées à la deuxième et troisième place des maladies les plus courantes au monde (3).

C'est par conséquent l'un des motifs de plaintes les plus fréquents au comptoir d'une pharmacie d'officine, et en consultation chez le médecin généraliste et spécialiste.

Néanmoins la prévalence est amenée à varier selon le type de céphalée considérée.

### La migraine.

La migraine est certainement la céphalée la plus étudiée, et pour laquelle

on possède le plus de données épidémiologiques descriptives. L'ensemble des études épidémiologiques menées à travers le monde, s'accorde pour évaluer la prévalence sur une année entre 10 et 12 % chez l'adulte.

En France l'étude FRAMIG 3 retrouve ce taux. FRAMIG 3 est une enquête réalisée en 2004 par le docteur Christian Lucas et son équipe dans le but d'évaluer la proportion de migraineux au courant de leur propre pathologie.

Méthode : une enquête a été réalisée auprès de 15 000 foyers représentatifs de la population française. Parmi les 10500 personnes ayant répondu à l'enquête plus de 11% remplissaient tous les critères de la migraine définis par l'International Headache Society (IHS) ; et plus de 10% remplissaient tous les critères sauf 1. Nous reviendrons un peu plus tard dans cette thèse, sur les différents critères de la migraine établis par l'International Headache Society.

Cette étude permet donc de recenser plus de 11% de migraineux dans la population générale française. Ce nombre s'élève à plus de 20 % si on prend en compte les cas de migraine probable, c'est à dire répondant à tous les critères sauf 1 (4).

1,4 à 2,2 % de personnes se plaignent de migraine chronique.

La prévalence de la migraine varie aussi grandement selon que l'on considère les deux caractéristiques socio-démographiques les plus importantes, à savoir le sexe et l'âge.

On note une très large prédominance féminine pour cette céphalée. Le ratio à l'âge adulte est de 3 femmes pour 1 homme. Cette prédominance s'accroît nettement à la puberté, suggérant le rôle important des hormones dans la prédisposition à cette pathologie.

Le pic de prévalence se situe entre 30 et 50 ans. C'est donc une pathologie qui touche majoritairement une population active, d'où des impacts socio-économiques importants.

La plupart des études réalisées ne fait pas la différence entre migraine avec ou sans aura.

### Les céphalées de tension (12)

Ce sont de loin les céphalées primaires les plus fréquentes. Il est

néanmoins important de distinguer les céphalées de tension épisodiques, dont tout le monde a souffert dans sa vie, à la céphalée de tension fréquente et chronique.

Les céphalées de tension fréquentes sont présentes de 12 jours à 180 jours par an ; et leurs prévalences sur une année chez un adulte est de 24 à 43% selon les études concernées. Les variations dépendent de la méthodologie, de la collecte des données utilisées ainsi que la taille de l'échantillon.

La forme clinique à expression chronique concerne des patients présentant des céphalées de tension pendant plus de 180 jours par an et leurs prévalences est de 4 à 5 %.

La prédominance féminine de cette pathologie est ici moins marquée que pour la migraine. Le sex-ratio retenu est de 4 hommes pour 5 femmes.

La prévalence augmente avec l'âge pour atteindre son pic entre 20 et 30 ans (5).

#### Les céphalées chroniques quotidiennes (6 ; 21)

Elles sont définies par la présence de céphalée pendant au moins 15 jours par mois et ce pendant au moins 3 mois. Les études estiment sa prévalence à 3 à 4 %. Les personnes souffrant de céphalées chroniques quotidiennes forment un groupe hétérogène avec des individus décrivant une céphalée plutôt migraineuse et des personnes décrivant une douleur proche des céphalées de tension.

#### L'algie vasculaire de la face (7 ; 21)

C'est une pathologie beaucoup moins documentée que les précédentes et c'est aussi la moins fréquente des céphalées primaires. Les résultats des enquêtes montrent une prévalence à un moment donné très variable, allant de 0,06% à 0,03%. Sa prédominance masculine est néanmoins bien établie.

## **2) Conséquences socio-économiques des céphalées et handicap**

Elles peuvent se mesurer tout d'abord sur une échelle individuelle, du fait de l'importante altération de la qualité de vie qu'elles peuvent induire. Mais aussi

sur un plan sociétal correspondant à l'impact économique pour une collectivité. Les céphalées ont donc des conséquences économiques liées à la fois aux dépenses de soin, hospitalisations, et consommations médicamenteuses, et aux dépenses indirectes : nombres de journées de travail perdues (paiement des indemnités journalières et pertes de productivité).

En Europe le coût total des dépenses directes et indirectes pour les céphalées est estimé à plus de 27 milliards d'euros dont plus de 25 milliards de dépenses indirectes (8).

En 2007 une large étude rapporte que les céphalées sont une des causes les plus fréquentes d'absentéisme au travail, d'arrêt maladie et d'années de vie vécues avec une incapacité (9).

Quatre céphalées représentent à elles seules la majorité des conséquences socio-économiques : les migraines et les céphalées de tension, du fait de leurs fortes prévalences respectives, et les céphalées par abus médicamenteux ainsi que l'algie vasculaire de la face.

#### La migraine :

Un handicap est défini comme une limitation des possibilités d'interaction d'un individu avec son environnement, causé par une déficience des fonctions physiques, psychiques ou intellectuelles.

Plus de 85 % des migraineux estiment que la migraine est un handicap impactant leur vie professionnelle mais aussi familiale (10).

Il est en effet fréquent que pendant les crises, le migraineux soit contraint de s'isoler du bruit et de la lumière, sous peine d'aggraver sa céphalée voire même de s'aliter dans les crises les plus sévères.

Mais la maladie migraineuse entraîne aussi une altération de la vie quotidienne en dehors des crises, du fait de l'appréhension du patient à mener une activité qui pourrait être gênée par la survenue d'une crise.

Deux échelles permettent de mesurer de manière plus concrète l'impact de la pathologie sur la vie quotidienne : l'échelle HIT 6 et l'échelle MIDAS (11).

L'échelle HIT (Headache impact test) ne comporte que six items et mesure le handicap lié à la migraine (annexe 1). Le score final s'obtient en additionnant les scores des six items. Plus le score est élevé et plus l'impact des céphalées sur la vie quotidienne est important. Il va de 36 pour un impact nul sur la vie

quotidienne, à 78 pour un impact maximal. Un score supérieur à 55 témoigne d'un impact important sur la vie du patient.

L'échelle MIDAS (Migraine Disability Assessment Questionnaire) évalue la perte de productivité de la migraine sur les trois derniers mois. La perte de productivité englobe la vie professionnelle, la vie familiale et la vie sociale en évaluant le nombre de jours perdus et le nombre de jours où l'activité a été diminuée de moitié. Ainsi on considère quatre grades croissants de perte de productivité (annexe 2) :

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

FRAMIG 3 a évalué cette perte de productivité chez 1.957 personnes ayant une migraine active (4) :

- 65.1% sont considérés grade 1 ;
- 17.1% grade 2 ;
- 11.7% grade 3 ;
- Et 6.1% grade 4.

Sur le plan économique le coût global par patient souffrant de migraine en Europe a pu être estimé à 1222 euros par habitant. Les coûts indirects (absentéisme et réduction de productivité) représentent près de 90% du coût total (13).

### Les céphalées de tension (12)

Il n'existe pas d'échelle spécifique mesurant l'altération de la qualité de vie ou la perte de productivité pour les céphalées de tension. L'échelle HIT n'est pas spécifique d'un type de céphalée, mais peut être utilisée pour mesurer de manière plus concrète l'impact des céphalées de tension sur la vie quotidienne. Il est évident que l'impact de ces céphalées varie grandement avec leurs fréquences.

Une étude danoise évalue à 820 jours par an d'absentéisme pour 1000 employés (14).

Une autre étude américaine estime à 27.4 le nombre de jours de travail perdus

et 20.4 le nombre de jours avec une perte de productivité.

## Chapitre 2 : classification des céphalées (15 ; 16)

Au-delà de la douleur ou de l'altération de la qualité de vie, le praticien doit autant que possible identifier l'origine de la céphalée. Il doit notamment identifier d'une part son caractère d'urgence ou pas, et d'autre part faire la distinction entre une céphalée primaire et une céphalée secondaire. Une céphalée primaire n'a pas de cause apparente ; il n'existe pas de lésion ou d'infection sous-jacente. Il n'est en général pas nécessaire de pratiquer d'examen complémentaire, la clinique et l'interrogatoire permettent de l'identifier. Au contraire il existe une pathologie sous-jacente dans les céphalées secondaires, et la céphalée n'est que le symptôme de cette cause. Le traitement de cette dernière doit logiquement aboutir à sa disparition.

Cette distinction entre céphalée primaire et secondaire est à la base de la classification des céphalées.

C'est en 1988 que l'International Headache Society (IHS) a publié la première classification des céphalées. Bien qu'incomplète, elle a permis une avancée certaine dans le diagnostic et la prise en charge des céphalées. En 2004, l'IHS publie une deuxième classification qui a eu un impact plus limité que la première, mais va devenir un outil indispensable dans toutes les recherches cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques (17).

A l'heure où nous rédigeons cette thèse, l'IHS est proche de publier la troisième classification des céphalées. Nous utiliserons donc cette version toujours en phase beta (ICHD 3 $\beta$  : The International Classification of Headache Disorders). Cette toute nouvelle version donne une place particulière aux céphalées par abus médicamenteux (CAM).

La classification reconnaît 4 céphalées primaires et 8 céphalées

secondaires (annexe 3).

Parmi les céphalées primaires, sans cause apparente, on retrouve :

- La migraine avec ou sans aura
- Les céphalées de tension
- Les algies vasculaires de la face
- Les autres céphalées primaires

8 sous catégories composent les céphalées secondaires :

- Les céphalées liées à une blessure ou traumatisme de la face et du cou
- Les céphalées liées à une atteinte vasculaire cérébrale ou cervicale
- Les céphalées attribuées à une pathologie intracrânienne non vasculaire
- Les céphalées liées à une substance ou son arrêt
- Les céphalées liées à une infection
- Les céphalées liées à un trouble de l'homéostasie
- Les céphalées liées à un trouble d'une structure faciale et/ou crânienne.
- Les céphalées liées à un trouble psychiatrique

Une dernière partie s'intéresse aux neuropathies et aux douleurs de la face.

Cette classification est un outil de référence indispensable pour la recherche scientifique mais reste difficile à utiliser en pratique quotidienne. Elle peut néanmoins servir de repère et permettre la distinction entre céphalée primaire et secondaire, et les situations qui relèvent d'une urgence.

Dans cette thèse nous reviendrons sur les céphalées primaires et notamment les migraines et les céphalées de tension ainsi que sur la partie s'intéressant aux céphalées liées à une substance ou à son arrêt.

### Chapitre 3 : diagnostic des céphalées (17 ;18)

Le défi principal devant toute céphalée est centré sur une question essentielle, dont va découler la suite de la prise en charge : s'agit-il d'une céphalée primaire ou secondaire ?

Le diagnostic d'une céphalée primaire s'appuie sur les critères de la classification de l'IHS, mais avant tout, en ayant éliminé toute cause secondaire, dont la céphalée ne serait que le symptôme.

Devant un patient céphalalgique, l'interrogatoire et l'examen clinique, en particulier de l'extrémité céphalique et du rachis cervical, sont systématiques et doivent permettre de dépister rapidement le caractère d'urgence de certaines céphalées liées à une affection sous-jacente ; mais aussi d'identifier les différentes céphalées qui peuvent survenir chez un même patient. Il n'est en effet pas rare qu'une personne puisse souffrir à la fois de céphalée migraineuse ou de céphalée de tension ou de céphalée par abus médicamenteux et céphalée liée de rebond.

Ce n'est pas au pharmacien d'officine à poser le diagnostic d'une céphalée, mais c'est aussi un professionnel de santé qui est en première ligne, souvent amené à conseiller des patients sur les céphalées ou sur leurs traitements. Connaître le cheminement diagnostic ainsi que les questions importantes, sont indispensables pour prendre en charge le mieux possible un patient, voire l'orienter vers un généraliste, ou identifier une situation potentiellement urgente.

## 1) L'interrogatoire

Il doit permettre de reconstituer l'anamnèse de la maladie.

### Le contexte :

C'est le premier élément à considérer. Le sexe, l'âge, les antécédents, la situation personnelle, les traitements en cours, sont des données indispensables pour préciser un contexte dans lequel s'est développée une céphalée. Il peut permettre d'orienter vers un diagnostic ou d'en éliminer. Par exemple, la migraine est une affection à prédominance féminine qui débute le plus souvent avant 40 ans. Certaines affections comme la névralgie des trijumeaux surviennent après 60 ans.

### Les caractères de la céphalée :

Comme pour toute douleur il est nécessaire de préciser ses principaux caractères à savoir sa sévérité, son type, sa localisation, les facteurs déclenchants et sa chronologie.

- La chronologie :

Elle doit être précisée au travers de 4 questions clés :

- Depuis quand avez-vous mal ?
- Avez-vous eu déjà ce mal de tête ?
- Comment a débuté votre mal de tête ?
- La céphalée est-elle permanente ou survient-elle par épisodes ?

Les trois premières questions peuvent permettre de suspecter certaines céphalées secondaires. La dernière permet essentiellement de différencier les céphalées qui évoluent par crises comme les migraines, et les céphalées permanentes, ou quasi permanentes, comme les céphalées chroniques quotidiennes.

La réponse à ces questions va définir quatre grands types de céphalées :

- Les céphalées d'apparitions récentes : céphalées brutales ou progressives, qui sont secondaires la plupart du temps.
- Les céphalées d'évolution chronique : paroxystiques et céphalées continues, le plus souvent primitives.

- La sévérité :

La sévérité est corrélée à l'altération de la qualité de vie familiale ou professionnelle du patient. C'est une donnée qui peut différer très largement d'un individu à un autre, ou d'une céphalée à une autre. Elle est aussi difficilement appréciable sur les seuls mots du patient. Une évaluation facile, consiste à qualifier les céphalées de légères, modérées ou sévères ou bien d'utiliser une échelle numérique quottant la douleur avec une valeur comprise entre 0 et 10.

Un critère plus objectif est d'apprécier le retentissement de la douleur sur sa vie privée : a-t-il pu continuer ses activités normalement ou au contraire a-t-il été contraint de stopper toute activité ?

La Société Française d'Etude des Migraines et des Céphalées a mis en ligne un questionnaire en français, simple d'utilisation (Headache Impact Test HIT 6 <sup>TM</sup>) visant à décrire et à exprimer la douleur ressentie par le patient ainsi que le retentissement de la céphalée (19).

Ce questionnaire peut tout à fait être présenté par le pharmacien d'officine chez un patient souffrant de céphalée trop invalidante, en vue de préparer la consultation chez le médecin. (Annexe 1)

- La typologie :  
Elle est rarement un élément déterminant du diagnostic d'une céphalée. En effet le caractère pulsatile de la migraine, peut être retrouvée dans d'autres types de céphalées. Il en est de même pour les céphalées décrites « en casque » que l'on retrouve généralement dans les céphalées de tension mais pas seulement.
- La topographie  
Elle n'est pas spécifique d'une pathologie. Le siège frontal ou temporal est fréquemment rapporté et quel que soit le type de céphalée.
- Les facteurs déclenchants  
L'existence de facteurs déclenchants est essentielle, et permet de distinguer certaines céphalées sans ambiguïté. C'est le cas des céphalées liées au froid, des céphalées liées à la toux par exemple. Certains facteurs déclenchants sont en fait des facteurs favorisants, notamment chez les migraineux. Ils peuvent être : alimentaires, sensoriels, psychologique.... C'est aussi un point important de prévention puisque l'éviction du facteur déclenchant doit logiquement limiter la céphalée. Mais cela peut être difficile voire impossible à réaliser.
- La sensibilité au traitement  
Il est très fréquent que le patient ait recours à l'automédication avant même d'avoir consulté. Il est donc nécessaire de faire préciser la molécule utilisée, sa posologie, le délai entre la prise et la disparition de la douleur.

Ces questions peuvent permettre d'évaluer le traitement usuel, d'identifier dès à présent les comportements à risque et le risque de développement d'abus médicamenteux, et pour finir d'orienter vers les choix thérapeutiques à mettre en œuvre.

### Les symptômes associés.

Ils ne sont aucunement spécifiques d'une céphalée, mais certains sont évocateurs d'une pathologie. C'est le cas des migraines avec aura où la douleur céphalique est précédée d'une symptomatologie déficitaire transitoire et régressive avec des phosphènes, des paresthésies. L'application des critères stricts de la « migraine avec aura », permet de poser le diagnostic.

Au contraire la photo et phonophobie ne sont pas spécifiques de la migraine, et peuvent survenir dans presque toutes les céphalées sévères et les syndromes méningés.

## 2) L'examen clinique

La prise de tension, de la température, ainsi que l'analyse du comportement du patient, sont les premiers éléments à prendre en compte.

La suite de l'examen clinique comprend un examen neurologique, avec l'appréciation de la conscience, la recherche d'un syndrome méningé, l'examen des pupilles, un fond d'œil, dont la moindre anomalie doit être un signal d'alarme d'une céphalée secondaire. Néanmoins l'examen clinique peut tout à fait être normal même dans une céphalée secondaire.

L'examen locorégional est important et s'intéresse à la zone douloureuse. Il permet d'identifier une raideur musculaire, des tensions, d'examiner les artères temporales.

## Chapitre 4 : la migraine

### 1) Définition (19)

La migraine est une affection neurologique caractérisée par des céphalées en général stéréotypées. En dehors des crises elle est asymptomatique.

C'est une maladie à prédominance féminine, complexe, encore que partiellement comprise, pouvant revêtir des formes très différentes d'un individu à un autre. Certains patients souffrent d'aura précédant la céphalée, dans certains cas la céphalée migraineuse est absente ; la fréquence des crises est aussi très variable d'un individu à un autre, et chez un même patient au cours de sa vie, pouvant aller de quelques crises par an à plusieurs crises par semaine. C'est une pathologie bénigne mais dont l'intensité et la répétitivité des crises peuvent être très invalidantes pour la vie sociale et professionnelle du patient. On parle de maladie migraineuse.

On identifie deux grands types de migraine :

- La migraine sans aura, où la clinique est dominée par des crises de céphalées.
- La migraine avec aura dans laquelle la céphalée est précédée par une aura visuelle, sensitive témoignant d'une dépression corticale invalidante

L'interrogatoire seul permet en général de porter le diagnostic de migraine. Il doit être détaillé, étant donné que le patient consulte en dehors de toute crise et est asymptomatique. Il est recommandé d'utiliser les critères de l'IHS et de reconnaître les caractères suivants :

- Une évolution par crises entre lesquelles le patient est libre de toute douleur
- Des caractères sémiologiques propres
- Un examen clinique normal.

Les examens secondaires servent à éliminer les causes secondaires.

Il est à noter que l'ICHD 3  $\beta$  laisse place à une catégorie nommée migraine probable. Elle correspond à des crises de céphalées de types migraineuses, dont

il manque un critère requis.

## 2) La migraine sans aura

C'est de loin la forme la plus fréquente des migraines. Elle représente près de 90 % des cas. Cinq crises répondant aux critères de l'IHS sont nécessaires pour poser le diagnostic (15 ;16) (tableau1).

### 2.1) Diagnostic

Les critères diagnostiques posés par l'IHS et validés par la communauté scientifique internationale permettent de poser les questions essentielles dans un ordre logique et structuré pour aboutir à une certitude diagnostique (20).

A Cinq crises parmi les critères B à E.
B Les crises durent entre 4 et 72 heures (avec ou sans traitement).
C La céphalée présente au moins deux des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"><li>- Unilatérale</li><li>- Pulsatile</li><li>- Intensité modérée à sévère</li><li>- Aggravée à l'effort ou provoquant l'évitement des activités de routine</li></ul>
D Durant la céphalée au moins l'un des signes suivants est présent : <ul style="list-style-type: none"><li>- Nausées et ou vomissements</li><li>- Photophobie et phonophobie</li></ul>
E Pas de meilleure définition par un autre diagnostic de l'ICHD 3 beta.

**Tableau 1 : Critères diagnostiques de la migraine de la migraine sans aura selon l'ICHD 3**

### 2.2) La céphalée migraineuse (21 ; 10)

La céphalée est d'installation progressive, elle débute sous une forme légère avant d'atteindre son acmé en quelques heures. Elle peut débiter à n'importe quel moment de la journée comme la nuit. La durée de la crise a été

fixée par l'IHS, elle est de 4 à 72 heures sans traitement.

La céphalée est décrite, le plus souvent, comme pulsatile : « comme si le cœur battait dans la tête ». Elle peut aussi être décrite comme des coups de marteaux. Cette pulsatilité ne survient parfois qu'à l'effort ou à l'acmé de la crise.

La topographie de la céphalée est typiquement unilatérale parfois à droite, parfois à gauche, elle peut aussi être diffuse, soit d'emblée, soit secondairement. La douleur siège le plus souvent dans la région antérieure, fronto-temporale, mais elle débute et prédomine parfois dans la région occipitale ou la nuque. Chez l'enfant et l'adolescent au contraire la céphalée migraineuse est plus souvent bilatérale. Cette topographie peut nettement varier d'une crise à une autre et entre les individus.

La douleur est exacerbée par les mouvements et les efforts minimes : activités physiques de routine, monter les escaliers par exemple, et contraint le malade à arrêter toute activité et chercher le calme et le repos.

L'intensité de la douleur est aussi très variable entre les crises et entre les individus. Elle est décrite comme « forte » ou « très forte », cotée de 7 ou 8 sur une échelle de 10 et gêne ou empêche fortement les activités de la vie quotidienne.

### 2.3) Prodromes

Chez 70% des patients il existe des prodromes, ils apparaissent 24 heures avant la crise. On décrit une asthénie, somnolence, bâillements, irritabilité, euphorie ; la liste n'est pas exhaustive mais il est important de bien les identifier (18).

### 2.4) Symptômes associés

Des signes accompagnent très fréquemment la céphalée migraineuse. Les nausées sont retrouvées dans 90% des cas. Les vomissements sont plus rares mais peuvent diminuer ou empêcher la bonne absorption d'un traitement par voie orale. Ils contribuent à la sévérité de la crise.

Une hyperesthésie sensorielle est aussi très souvent décrite. Elle prend la forme

d'une photophobie et/ou d'une phonophobie. Lors d'une crise le patient va chercher une zone calme et obscure. Même une discussion ou un niveau sonore normal sont mal tolérés. Une intolérance aux odeurs est aussi parfois décrite. Beaucoup d'autres symptômes peuvent accompagner la crise : larmoiement, écoulement nasal, asthénie, pâleur, somnolence, irritabilité, difficulté de concentration, hypotension orthostatique etc.

### 3) La migraine avec aura (20 ; 21 ; 10 ;15 ;10)

#### 3.1) Diagnostic

Une aura migraineuse est une manifestation sensorielle progressive liée à une dépression corticale envahissante qui est la traduction d'un dysfonctionnement transitoire du cortex cérébral. C'est un phénomène réversible. Elle se manifeste dans 25% des crises de migraine de l'adulte (22). (Tableau 2)

A Au moins deux crises remplissant les critères B et C
<p>B Un ou plusieurs symptômes d'aura entièrement régressifs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visuel</li> <li>- Sensitif</li> <li>- Touchant la parole et ou le langage</li> <li>- Moteur</li> <li>- Tronc cérébral</li> <li>- Rétinien</li> </ul>
<p>C Au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moins un des symptômes se développe progressivement sur 5 minutes ou plus et/ou deux symptômes ou plus surviennent de manière successive.</li> <li>- Chaque symptôme individuel de l'aura dure entre 5 et 60 minutes</li> <li>- L'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 minutes par une céphalée</li> <li>- Au moins l'un des symptômes de l'aura est unilatéral</li> </ul>
D Pas de meilleurs critères diagnostics dans l'ICHD 3 beta et un accident ischémique a été éliminé.

**Tableau 2 : Critères diagnostics de la migraine avec aura selon l'ICHD 3 beta**

Une aura typique dure en moyenne 10 à 30 minutes, pas plus de 60 minutes, et précède dans la majorité des cas la céphalée. Celle-ci s'installe lors de la disparition des troubles neurologiques, parfois après un intervalle libre qui ne doit pas excéder 60 minutes. Mais il est à noter qu'une aura typique peut ne pas être accompagnée ou suivie de céphalée. Dans ces cas-là le diagnostic différentiel avec des affections particulièrement graves, comme un accident ischémique, nécessite de examens complémentaires.

L'aura est progressive et s'installe sur une durée de 5 minutes. On parle de « marche migraineuse », élément essentiel pour différencier la migraine avec aura avec un accident ischémique transitoire ou d'autres troubles neurologiques.

Les symptômes visuels sont les plus fréquents, on les retrouve dans 99% des cas, puis les signes sensitifs (31%), aphasiques (18%) et moteurs (6%) (23).

Il est très rare d'avoir une aura sensitive, aphasique ou motrice seule. Elles sont le plus souvent associées à des signes visuels. L'aura est parfois difficile à décrire par les patients, ils se trompent dans la latéralisation de leurs symptômes.

L'IHS recense quatre formes cliniques de migraine avec aura :

- La migraine avec aura typique
- La migraine avec aura du tronc basilaire (migraine basilaire)
- La migraine hémiplégique
- La migraine rétinienne.

### 3.2) La migraine avec aura typique

Il n'existe pas de déficit moteur, de symptômes du tronc cérébral ou rétinien. On distingue trois types d'aura typique :

- L'aura visuelle typique
- L'aura sensitive typique
- L'aura aphasique typique

#### Aura visuelle typique

Elle se manifeste par un scotome scintillant, ou des phosphènes ou autres troubles visuels homonymes.

Le scotome scintillant est décrit comme une zone aveugle accompagnée d'un arc scintillant. Le trouble visuel est d'installation progressive, latéral homonyme et persiste les yeux fermés. Il régresse au bout d'une heure dans le sens contraire à sa formation (figure 1).

Les phosphènes sont des tâches scintillantes noires et blanches et peuvent parfois évoluer en scotome scintillant.

Il existe d'autres troubles visuels déficitaires pouvant être facilement confondu avec un accident ischémique.

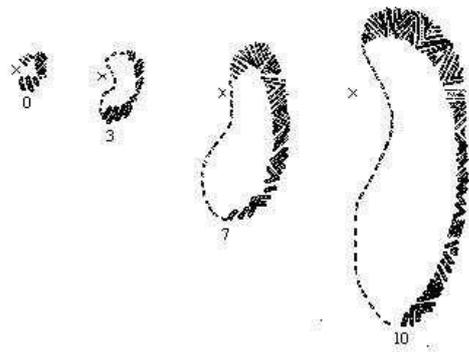


Figure 1 : Evolution du scotome visuel en fonction du temps  
**K Lashley. Patterns of cerebral integration indicated by  
scotomas of migraine. Arch. Neurol. Psychiatry 1941**

### Aura sensitive typique

Les patients décrivent essentiellement des paresthésies ou des engourdissements de la main remontant progressivement le long du bras jusqu'au visage.

### Aura aphasique typique

L'aura aphasique typique regroupe différents troubles du langage. Ces derniers sont le plus souvent associés à des troubles visuels. On y retrouve : des difficultés à l'élocution (dysarthrie), des aphasies, des troubles à la compréhension, des difficultés de lecture.

### 3.3) Migraine avec aura du tronc cérébral

Dans cette forme clinique, l'origine de l'aura est clairement située au niveau du tronc cérébral sans déficit moteur ou rétinien.

L'aura comporte au moins deux signes parmi les suivants : dysarthrie, vertiges, acouphènes, hypoacousie, diplopie, ataxie, conscience diminuée.

Des symptômes d'aura typique peuvent se rajouter à ces derniers mais ils sont souvent bilatéraux.

L'aura présente les mêmes caractéristiques temporelles, elle s'installe progressivement sur cinq minutes environ et dure entre cinq minutes et une heure.

### 3.4) Migraine hémiplégique

C'est une forme rare de migraine dans laquelle les signes de l'aura typique (aura visuelle, sensitive et/ou troubles du langage) sont associés à des déficits moteurs de l'hémicorps. Ces troubles peuvent aller d'une simple lourdeur à un déficit total qui peut aller jusqu'à 72 heures. Chez certains patients, ces troubles persistent plusieurs semaines.

L'aura quant à elle présente les mêmes caractéristiques que la migraine avec aura typique : les troubles sont d'installations progressives durant au maximum une heure et totalement réversibles. La céphalée accompagne l'aura ou apparaît dans l'heure.

Il existe deux grands types de migraine hémiplégique : la migraine hémiplégique familiale et la migraine hémiplégique sporadique.

### 3.5) La migraine rétinienne

Dans cette forme rare de migraine, il existe un déficit transitoire monoculaire évoluant par crises répétées avec des scintillements, des scotomes voire une cécité associée à une céphalée migraineuse. La durée du trouble visuel est en général inférieure à 60 minutes.

## 4) Les complications de la migraine (18)

### 4.1) La migraine chronique

Elle se caractérise par des céphalées survenant pendant 15 jours ou plus par mois et depuis plus de 3 mois. Elle ne survient que chez des individus migraineux confirmés.

Pour la majorité des patients la migraine épisodique suit un long processus de transformation pour aboutir à une migraine chronique, on parle de migraine transformée. Mais dans certains cas il peut s'agir d'une forme inaugurale.

Les facteurs de transformations sont nombreux : on retrouve une prédominance féminine, des mauvaises conditions socio-économiques.

Un abus médicamenteux peut aussi transformer la migraine. Nous en parlerons plus en détail dans la seconde partie de notre thèse.

Les céphalées peuvent avoir des formes variables d'une crise à l'autre. Elles peuvent tout à fait prendre la forme de migraine avec ou sans aura, ou avoir les caractéristiques des céphalées de tension.

#### 4.2) L'état de mal migraineux

Dans cette pathologie, la crise dure au moins 72 heures ou plusieurs crises peuvent se succéder avec un intervalle inférieur à 4 heures. Toutes les caractéristiques de la migraine sans aura sont présents.

#### 4.3) Aura persistante sans infarctus

Ici l'aura persiste pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines alors que la neuro-imagerie ne montre pas d'anomalie particulière ou d'infarctus. Elle survient chez des patients ayant des antécédents de migraine avec aura typique. Il est nécessaire de différencier une aura persistante et des crises successives faisant redouter l'installation de migraine avec infarctus.

#### 4.4) L'infarctus migraineux

Il est défini comme un infarctus cérébral directement imputable à la migraine chez des patients ayant des migraines avec aura. Les symptômes sont ceux d'une aura classique mais persiste de façon permanente.

Tout autre cause d'infarctus doit être éliminé. Des examens complémentaires sont donc à mener pour éliminer toute autre étiologie.

### 5) Les facteurs déclenchants

Les individus migraineux auraient une hyperexcitabilité cérébrale qui les rendraient très sensibles à de nombreux facteurs déclenchants. Le seuil de

déclenchement est très variable d'une personne à l'autre et conditionne entre autres, la sévérité de la maladie. D'autre part les facteurs déclenchants peuvent aussi varier au cours de la vie chez un individu mais c'est souvent l'addition de plusieurs facteurs qui va déclencher la crise migraineuse.

Les facteurs déclenchants sont nombreux parmi lesquels on peut citer l'alimentation (trop riche, l'alcool, le café), un changement de rythme de vie, le manque de sommeil, le stress, l'environnement (odeur, luminosité). Les facteurs hormonaux seraient aussi déterminants et expliqueraient en partie la prédisposition féminine à cette pathologie (19).

## 6) Physiopathologie de la migraine

Les mécanismes sont complexes et encore que partiellement élucidés. Dans cet exposé nous nous servons de l'article écrit par G Géraud, physiopathologie de la migraine pour essayer de les décrire succinctement (24 ; 25).

### 6.1) Le déclenchement de la crise

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe un grand nombre de facteurs déclenchants, mais qui ne sont ni nécessaires ni suffisants pour déclencher la crise. Ils doivent survenir chez des sujets souffrant de prédisposition : on parle de « terrain migraineux ». Deux théories sont à l'étude et seraient complémentaires :

- L'hyper excitabilité du cortex cérébral :

Elle repose essentiellement sur des arguments cliniques, en effet les crises de migraine sont souvent déclenchées par une stimulation sensorielle d'une part, et d'autre part le migraineux garde entre les crises une sensibilité exacerbée à la lumière, aux bruits, et aux odeurs. Le cortex cérébral et en particulier le cortex visuel du patient migraineux serait hyperexcitable et répondrait de façon plus intense aux stimuli intenses ou répétées.

Les raisons de cette hyperexcitabilité ne sont pas encore parfaitement élucidées mais il existerait une perturbation des canaux ioniques transmembranaires qui

entraîneraient une libération excessive de glutamate dans la fente synaptique et une hyperexcitabilité neuronale.

- Le dysfonctionnement du diencephale et/ou tronc cérébral

On ne connaît pas avec certitude le point de départ de la crise des migraines mais certains arguments cliniques suggèrent qu'il pourrait se localiser dans l'hypothalamus et la partie supérieure du tronc cérébral.

En effet une partie des patients souffrent quelques jours ou quelques heures avant la crise, de prodromes correspondant à une dérégulation des fonctions homéostatiques de l'organisme comme la faim, la soif, l'humeur, la vigilance. Ces fonctions sont régulées par les noyaux de l'hypothalamus et du mésencéphale.

## 6.2) Les mécanismes de l'aura migraineuse

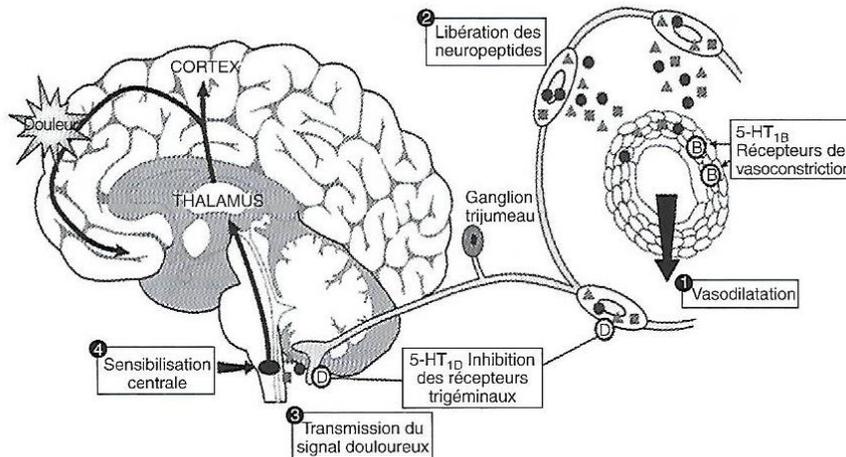
La dépression corticale envahissante a été observée par IRM, au cours d'auras provoquées par des stimulations visuelles répétées, chez des personnes prédisposées. Les symptômes de l'aura sont provoqués par le passage d'une dépression corticale envahissante sur la zone correspondante au cortex. Cette dernière se propage à la vitesse de 3 à 4 mm/min et correspond bien au développement progressif de l'aura.

## 6.3) La céphalée migraineuse

La céphalée migraineuse serait liée à l'activation du système trigémino vasculaire composé des nerfs trijumeaux qui innervent les méninges et les vaisseaux intracrâniens. Cette activation entraînerait la libération de neuropeptide tels que le CRGP (calcitonin gene-related peptide). Ce dernier provoque une inflammation et une vasodilatation des vaisseaux aux alentours avec une extravasation des protéines plasmatiques, la dégranulation des mastocytes et l'activation des plaquettes. La conséquence serait la libération de sérotonine en grande quantité dans le sang veineux cérébral du migraineux (figure1).

En parallèle la conduction des fibres trigémino vasculaires étend la réponse aux

tissus voisins et transmet l'information aux voies centrales de la douleur, ainsi qu'au noyau du tractus solitaire responsable des symptômes neurovégétatifs accompagnateurs.



**Figure 2 : mécanismes de la céphalée migraineuse (les céphalées en 30 leçons 2<sup>èmes</sup> éditions (21))**

La dépression corticale responsable de l'aura pourrait activer les terminaisons nerveuses du système trigémino vasculaire qui à son tour active le noyau du trijumeau dans le tronc cérébral, et entrainerait une vasodilatation des vaisseaux méningés, le tout produisant la céphalée.

Dans le cas de la migraine sans aura, l'activation du système trigémino vasculaire serait d'origine centrale par démodulation des systèmes de contrôle de la douleur dans le tronc cérébral.

## Chapitre 5 : les céphalées de tension

Les céphalées de tension sont les plus fréquentes des céphalées. On estime que dans sa forme épisodique sa prévalence s'élève à plus de 90%. Toute personne peut souffrir dans sa vie de céphalée de tension.

Il existe peu de caractéristique propre à cette pathologie hormis le mal de tête. Elle est donc essentiellement individualisée en l'absence des caractéristiques sémiologiques des autres céphalées et en particulier la migraine. La migraine et

les céphalées de tension coexistent fréquemment rendant leurs diagnostics respectifs un peu plus difficiles.

Tout comme la migraine c'est une pathologie qui peut être très incapacitante dans ces formes fréquentes et chroniques.

### 1) Caractéristique de la céphalée de tension (10 ; 27)

La céphalée est d'allure banale, diffuse ou prédominante dans la région occipitale et cervicale haute. La topographie est bilatérale. La douleur est qualifiée de légère à modérée par les patients et contrairement à la migraine elle n'est pas aggravée par les efforts physiques. On ne retrouve pas la pulsatilité de la migraine, la douleur est décrite comme semblable à une « pression » ou à un « étou ».

D'autre part on ne retrouve pas ou peu de signes d'accompagnements. Les signes digestifs sont plus discrets, il n'y a pas de vomissement mais on peut retrouver parfois des nausées ou une perte d'appétit. Les signes d'hyperesthésies sensorielles comme la photo et phonophobie sont absents. (Tableau 3)

Caractéristiques	Migraine typique	Céphalée de tension
Sex ratio F/H	3/1	5/4
Topographie	Unilatérale	Bilatérale
Tonalité	Pulsatile	Pression, étou
Intensité	Modérée à sévère	Faible à modérée
Aggravation à l'effort physique	Oui	Non
Nausées, vomissements	Oui	Absent (parfois des nausées)
Hyperesthésie sensorielle	Photophobie <b>et</b> phonophobie	Photophobie <b>ou</b> phonophobie jamais les deux
Durée de crise	4 à 72 heures	30 minutes à 7 jours

**Tableau 3 : Distinguer une céphalée de tension d'une migraine d'après les critères de l'IHS**

## 2) Les différentes formes cliniques de la céphalée de tension (26 ; 15 ; 16 ; 27)

Une céphalée de tension peut rester épisodique pendant des années. Dans certains cas la fréquence des céphalées peut augmenter devant des situations de stress à répétition ou d'un surmenage aboutissant à des céphalées chroniques quotidiennes. Devant ces situations, et comme la migraine, il est nécessaire de rechercher un abus médicamenteux.

La classification reconnaît trois grandes catégories de céphalée de tension. Elle se base sur le nombre de jour cumulé avec céphalée :

- Les céphalées de tension épisodiques peu fréquentes qui surviennent moins de un jour par mois. (Voir tableau 4)
- Les céphalées de tension à expression clinique fréquente qui surviennent plus d'un jour par mois mais moins de 15 jours par mois depuis au moins 3 mois. (Voir tableau 5)
- Les céphalées de tensions chroniques qui surviennent plus de 15 jours par mois depuis plus de 3 mois. (Voir tableau 6)

En fonction de leurs fréquences, les céphalées de tension peuvent avoir un retentissement très différent. Il est en effet rare qu'une personne consulte pour des céphalées de tension épisodiques en raison du faible impact sur la vie quotidienne du patient d'une part, et d'autre part sur la relative efficacité des antalgiques classiques dans ce type de pathologie. Au contraire, les céphalées de tension chroniques entraînent une altération de la qualité de vie sociale et professionnelle majeure en raison de la fréquence des céphalées et du caractère réfractaire aux thérapeutiques médicamenteuses.

A Au moins 10 épisodes céphalalgiques survenant moins d'un jour par mois en moyenne (et moins de 12 jours par an) et répondant aux critères B et D.
B Durée des épisodes céphalalgiques de 30 minutes à 7 jours
C Céphalée ayant au moins 2 des 4 caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Localisation bilatérale</li> <li>- A type d'étau ou de pression (non pulsatile)</li> <li>- Intensité légère à modérée</li> <li>- Absence d'aggravation par les activités physiques de routine comme la marche ou montée des escaliers</li> </ul>
D Présence des deux caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ni nausée, ni vomissement</li> <li>- Pas plus d'un de ces deux signes associés : photophobie ou phonophobie</li> </ul>
E N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic ICHD -3β

**Tableau 4 : céphalée de tension épisodique peu fréquente**

A Au moins 10 épisodiques céphalalgiques survenant entre un et 14 jours par mois en moyenne et depuis au moins 3 mois ( $\geq 12$ jours et $< 180$ jours par an) et répondant aux critères B et D
B Durée des épisodes céphalalgiques de 30 minutes à 7 jours
C Céphalée ayant au moins 2 des 4 caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Localisation bilatérale</li> <li>- A type d'étau ou de pression (non pulsatile)</li> <li>- Intensité légère à modérée</li> <li>- Absence d'aggravation par les activités physiques de routine comme la marche ou montée des escaliers</li> </ul>
D Présence des deux caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ni nausée, ni vomissement</li> <li>- Pas plus d'un de ces deux signes associés : photophobie ou phonophobie</li> </ul>
E N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic ICHD -3β

**Tableau 5 : céphalée de tension épisodique fréquente**

A Céphalée survenant au moins 15 jours par mois en moyenne sur plus de 3 mois ( $\geq 180$ jours par an) répondant aux critères B à D
B Durée des épisodes céphalalgiques de 30 minutes à 7 jours
C Céphalée ayant au moins 2 des 4 caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Localisation bilatérale</li> <li>- A type d'étau ou de pression (non pulsatile)</li> <li>- Intensité légère à modérée</li> <li>- Absence d'aggravation par les activités physiques de routine comme la marche ou montée des escaliers</li> </ul>
D Présence des deux caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ni nausée, ni vomissement</li> <li>- Pas plus d'un de ces deux signes associés : photophobie ou phonophobie</li> </ul>
E N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic ICHD -3 $\beta$

**Tableau 6 céphalée de tension épisodique fréquente**

### 3) Physiopathologie de la céphalée de tension (26 ; 21)

C'est une pathologie moins connue et moins étudiée que la migraine. Les premières études mettaient en avant des facteurs musculaires pour expliquer la céphalée de tension épisodique, mais la céphalée de tension chronique ferait intervenir des facteurs neurobiologiques et un dysfonctionnement du système nerveux central.

Dans les céphalées de tension épisodiques, la douleur serait la conséquence d'une augmentation transitoire de la sensibilité des muscles péri-crâniens, secondaire à un stress physique ou à une mauvaise position de la partie haute du corps. Les muscles péri-crâniens sont plus sensibles à la palpation. Mais ces facteurs musculaires ne sont pas spécifiques, les migraineux décrivent fréquemment des raideurs de la nuque et des douleurs au niveau des cervicales.

Sans autres facteurs associés la céphalée de tension reste épisodique, mais des situations de stress répétées augmentent la réactivité musculaire et la fait basculer en céphalée de tension fréquente.

A ces mécanismes périphériques, s'ajouteraient dans les formes chroniques, un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur associé à une sensibilisation centrale.

**PARTIE 2 :**  
**LES CEPHALEES PAR ABUS MEDICAMENTEUX**

C'est encore une entité mal connue par la plupart des professionnels de Santé. Par conséquent les patients sont insuffisamment informés du lien possible entre l'abus d'antalgiques et chronicisation de la céphalée, des risques de toxicité mais aussi du handicap et des complications socio-professionnelles qu'il peut occasionner.

## Chapitre 1 : découverte des céphalées par abus médicamenteux

Le concept de céphalée par abus médicamenteux (ou MOH pour medical overuse headache dans la littérature anglophone) est décrit de façon anecdotique une première fois dans les années 1950 où des employés d'une industrie pharmaceutique avaient libre accès à de la phénacétine. Cette dernière est une molécule antalgique et antipyrétique retirée du marché dont le paracétamol est un de ses métabolites (28).

Peters et Horton à partir de 1951 ont mené différents travaux et observé que la prise d'ergotamine quotidienne chez des patients céphalalgiques peut induire des céphalées chroniques quotidiennes (CCQ) s'améliorant après arrêt de la substance. Il individualise un nouveau type de céphalées : « les céphalées par abus d'ergotamine » (29 ; 30).

Depuis, un grand nombre d'études ont observé le même phénomène de chronicisation des céphalées pour tous les types d'antalgiques disponibles dans le traitement de crise. Tous les types de céphalées primaires sont concernées : migraine, céphalée de tension, et l'algie vasculaire de la face. Du fait de leurs fortes prévalences respectives (voir partie 1) les patients présentant une CAM souffraient majoritairement de migraine ou de céphalée de tension

Les triptans sont apparus dans les années 1990 et ont représenté une avancée majeure dans le traitement de la céphalée migraineuse du fait de leur efficacité d'une part, mais aussi c'est une nouvelle classe d'antalgique spécifique disponible dans la prise en charge de la crise migraineuse, autrefois limitée aux dérivés ergotés. Toutefois comme les antalgiques non spécifiques, une utilisation trop

fréquente peut aussi conduire à la transformation d'une forme épisodique de migraine à une forme chronique (31).

En 1988 l'IHS publie la première classification des céphalées et utilise le terme de céphalée induite par un médicament. Mais devant le manque de précision de sa définition, de nombreux autres termes vont être utilisés pour décrire la même entité : « migraine transformée », « céphalée par mésusage médicamenteux », « céphalées par abus antalgiques », « céphalée due à l'ergotamine » et beaucoup d'autres.

C'est en 2004 lors de la parution de la seconde classification que l'IHS décide de regrouper tous ces termes sous un même nom et individualise la céphalée par abus médicamenteux. Cette dénomination est toujours d'actualité dans la 3<sup>ème</sup> version même si certains critères comme la notion d'une aggravation de la céphalée initiale par l'abus médicamenteux n'ont pas été repris (15 ;16 ; 17 ; 32)

## Chapitre 2 : Epidémiologie et aspects socioéconomiques des CAM

### 1) Epidémiologie

L'épidémiologie est difficile à mesurer pour cette pathologie du fait des modifications successives des critères, ainsi que la nécessité de réaliser un sevrage pour confirmer le diagnostic.

Selon la littérature la prévalence des MOH dans la population générale est estimée entre 1 et 2% chez les adultes (33 ; 34 ; 35).

Tout comme la migraine la prévalence est aussi largement féminine. Le sex ratio est de 3.5 femmes pour 1 homme (33).

Mais cette pathologie est aussi rencontrée chez l'adolescent. Une étude menée en Norvège sur près de 5500 adolescents a retrouvé une prévalence de 0.5% (36 ;37).

## 2) Aspect individuel (43 ;55)

Le retentissement individuel des céphalées par abus médicamenteux est plus important que pour les personnes souffrant d'une céphalée épisodique. Les échelles HIT 6 et MIDAS utilisées pour la migraine peuvent aussi être employées pour évaluer l'impact d'une CAM de manière plus concrète. (Annexe 1 et annexe 2).

Les comorbidités anxiodépressives sont aussi plus fréquemment retrouvées et plus importantes dans les CAM et les CCQ que dans les céphalées épisodiques. L'échelle HAD utilisée en pratique pour évaluer le retentissement de la douleur chronique en ambulatoire et la migraine est aussi bien adaptée pour évaluer le retentissement émotionnel des patients souffrant de CAM (annexe 6). Les CAM ont montré un retentissement émotionnel supérieur à celui des migraines.

Il est aussi nécessaire d'évaluer la iatrogénie éventuelle de l'abus médicamenteux (digestive et hépatique et rénale). Un surdosage de paracétamol peut avoir de graves conséquences hépatiques, les AINS peuvent entraîner des effets indésirables digestifs. Les opioïdes peuvent entraîner des nausées, des vertiges une baisse de la vigilance. En cas de surdosage il peut y avoir un risque d'arrêt respiratoire.

## 3) Aspect économique

Les céphalées par abus médicamenteux ont aussi un coût économique très important pour la société. Entre novembre 2008 et août 2009, une enquête transversale a été menée sur huit pays d'Europe. Le coût total des CAM est estimé à plus de 37 milliards d'euros. (38)

La moyenne annuelle des coûts par personne a été évaluée à 3561 euros dont plus de 90% de frais indirects. Parmi ces frais presque la moitié est imputable à la réduction de productivité (1669 euros) tandis que l'autre moitié correspond à l'absentéisme (1623 euros). D'après cette même étude la France serait le pays qui dépense le plus pour les CAM. (Figure 3) (38)

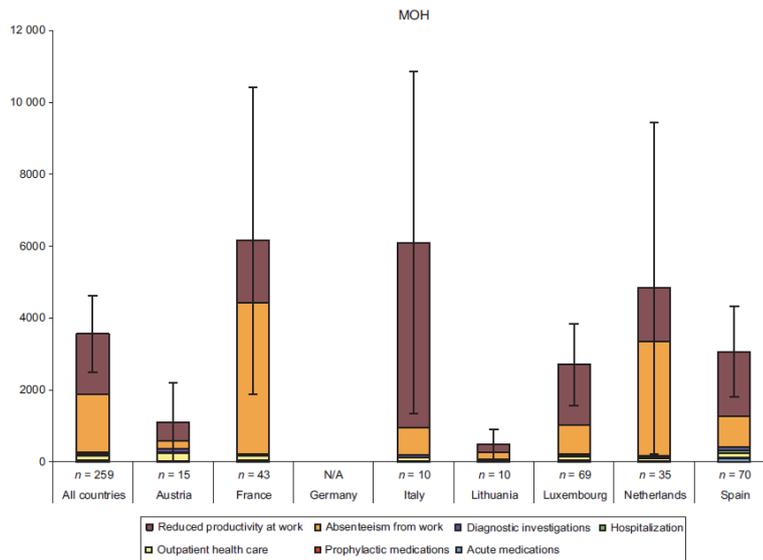


Figure 3 Indirect and direct per-person annual costs (by resource-use components) of medication-overuse headache presented by disorder and country with 95% CI. Estimates are not shown for subgroups with a sample size < 10.

### Figure 3 : Coût direct et indirect des CAM selon le pays (38)

## Chapitre 3 : Définition (15 ; 16)

Les CAM sont des céphalées secondaires se développant à la suite d'un abus médicamenteux chez un patient ayant une céphalée primaire préexistante. Elles se résolvent, mais pas toujours, après l'arrêt de la surconsommation de médicament.

La classification retient trois critères diagnostiques, (Tableau 7) et distingue huit sous types de CAM (tableau 8). Ce démembrement en différents sous types atteste du fait qu'absolument tous les traitements de la crise, aussi bien les antalgiques spécifiques que les antalgiques non spécifiques peuvent causer une CAM qu'ils soient utilisés seuls ou en associations.

Céphalée par abus médicamenteux (8.2)
A Céphalée survenant au moins 15 jours par mois chez un patient ayant une céphalée primaire préexistante
B Surconsommation régulière depuis plus de 3 mois d'un ou plusieurs médicaments utilisés comme traitement de crise et ou traitement symptomatique des céphalées
C N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic ICHD 3 beta

**Tableau 7 : critères de la céphalée par abus médicamenteux selon l'ICHD 3β**

<p>Céphalée par abus d'ergotamine :</p> <p>A Céphalée répondant aux critères 8.2 de la CAM.</p> <p>B Prise régulière d'ergotamine au moins 10 jours par mois depuis plus de 3 mois.</p>
<p>Céphalée par abus de triptan :</p> <p>A Céphalée répondant aux critères 8.2 de la CAM.</p> <p>B Prise régulière triptan au moins 10 jours par mois depuis plus de 3 mois.</p>
<p>Céphalée par abus d'antalgique non opiacée (paracétamol, AINS, acide salicylique) :</p> <p>A Céphalée répondant aux critères 8.2 de la CAM.</p> <p>B Prise régulière D'antalgique non opiacée au moins 15 jours par mois depuis plus de 3 mois</p>
<p>Céphalée par abus d'un opioïdes</p> <p>A Céphalée répondant aux critères 8.2 de la CAM.</p> <p>B Prise régulière d'un opioïde au moins 10 jours par mois depuis plus de 3 mois.</p>
<p>Céphalée par abus d'une association fixe de plusieurs principes actifs</p> <p>A Céphalée répondant aux critères 8.2 de la CAM.</p> <p>B Prise régulière d'une combinaison de principe actif au moins 10 jours par mois depuis plus de 3 mois.</p>
<p>Céphalée par abus d'une association d'un ou plusieurs médicaments</p> <p>A Céphalée répondant aux critères 8.2 de la CAM.</p> <p>B Prise régulière d'ergotamine, de triptans, d'antalgiques simples, d'AINS, d'opioïdes au moins 10 jours par mois sans qu'aucun de ces médicaments considérés individuellement ne soit utilisés en abus</p>

<p>Céphalée par abus médicamenteux de plusieurs classes de médicaments non vérifiables</p> <p>A Céphalée répondant aux critères 8.2 de la CAM.</p> <p>B Tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise régulière plus de 10 jours par mois depuis plus de 3 mois des substances citées ci-dessus</li> <li>- La nature exacte des principes actifs consommés, leurs modalités d'utilisation, leurs quantités ne peuvent être établies.</li> </ul>
<p>Céphalée par abus médicamenteux d'un autre médicament</p> <p>A Céphalée répondant aux critères 8.2 de la CAM</p> <p>B Prise régulière au moins 10 jours par mois depuis plus de 3 mois d'un ou plusieurs principes actifs non cités ci-dessus.</p>

**Tableau 8 : Les différentes classes de médicaments concernées par l'abus médicamenteux**

## Chapitre 4 : Les molécules impliquées

### 1) Fréquence des molécules impliquées

Comme nous l'avons vu précédemment toutes les molécules peuvent être concernées. On remarque cependant que l'implication des médicaments est avant tout en rapport avec leurs fréquences de prescriptions mais aussi de leurs utilisations en automédication. Un antalgique disponible sans ordonnance est bien évidemment plus souvent retrouvé chez les patients souffrant de CAM qu'un traitement disponible sur prescription.

Depuis ces 20 dernières années on constate donc une évolution de la nature des principes actifs impliqués dans l'abus. Les barbituriques ont disparu, les dérivés ergotés ont beaucoup diminué. En revanche on note une augmentation de l'implication des triptans, des antalgiques. Ces résultats sont en rapport avec la fréquence de prescription de ces molécules et du fait que certaines soient disponibles sans prescription médicale

Les analgésiques, toutes familles confondues, sont de loin la classe thérapeutique et la plus prescrite et consommée en France. Selon la base de données publiée par l'assurance maladie qui est disponible sur le site internet AMELI, plus de 43 millions de personnes auraient consommé des antalgiques. Ce chiffre

ne tient pas compte de l'automédication (84). Les antalgiques simples tels que le *Doliprane*, l'*Effergal*, le *Dafalgan* occupent les trois premières places des médicaments les plus prescrits en France (84).

L'étude FRAMIG 3 a étudié l'implication des différentes molécules dans l'abus médicamenteux chez des patients migraineux. Le Paracétamol arrive à la première place et est retrouvé dans près de 42%, les opioïdes dans 3.5%. (4 ; 17) (Voir tableau 9)

Molécules	Implication dans l'abus médicamenteux
Dérives ergotées	4.7%
Triptans	16.3%
AINS	19.8%
Aspirine	2.2%
Paracétamol	41.9%
Opioïdes	3.5%
Association fixe de plusieurs principe actifs	33.7%

**Tableau 9 : proportions des différentes molécules dans l'abus médicamenteux observées chez les migraineux. (17)**

Les médicaments en libre accès sont les plus fréquemment rencontrés dans les CAM en soin primaire. Ils comptent pour près de 60 % des cas tandis que les molécules d'action centrale, telles que les opioïdes sont plus fréquemment rencontrés en soin secondaire et tertiaire. Néanmoins la majorité des patients souffrant de CAM abuse de plus d'une substance active. (17)

On note aussi que les médicaments impliqués varient selon les pays ; les barbituriques ne sont plus utilisés en Europe mais sont toujours un problème aux USA (39). Il en est de même pour les dérivés ergotés. C'est le contraire pour les triptans lesquels représentent une avancée majeure mais coûteuse dans le traitement de la crise migraineuse (40). Ils sont fréquemment rencontrés dans les

CAM en Occident mais peu dans les pays en voie de développement. Au contraire les abus avec les dérivés ergotés et les analgésiques simples sont fréquents dans ces pays.

Il sera aussi intéressant d'étudier l'impact du retrait récent de la codéine en libre accès sur son implication dans les CAM. Les opioïdes et notamment la codéine font toujours partis des molécules les plus prescrites en France (66 ; 67).

## 2) Particularités selon la molécule abusée (41 ;42 ; 21)

En fonction de la molécule concernée il existe quelques particularités sémiologiques.

L'utilisation de principe actif ayant un effet psychoactif comme les opioïdes ou stimulant comme la caféine exposerait plus au risque de CAM.

Les triptans ont tendance à provoquer des CAM à plus faible dose que les dérivés ergotés ou les antalgiques.

Le temps entre la 1<sup>ère</sup> prise et l'apparition d'une CAM peut varier selon la molécule. Il serait d'approximativement de 1.7 ans pour les triptans contre 2.7 et 4.8 ans pour les dérivés ergotés et les antalgiques.

Les céphalées de rebond après un sevrage thérapeutique ont tendance à être moins sévères et plus précoces pour les triptans que pour les autres molécules. Elles seraient plus sévères et tardives pour les opioïdes (9.5 jours).

Pour conclure la sémiologie de la CAM dépend d'une part de la céphalée primaire dont elle est la transformation mais aussi du traitement utilisé. Les triptans provoquent plus fréquemment des céphalées semblables aux migraines tandis que les antalgiques et les opioïdes entraînent des céphalées pouvant être apparentées aux céphalées de tension (tableau 10).

	Opiïdes	Triptans
Sémiologie	<b>Céphalée de tension</b>	Migraine
Comorbidité anxiodépressive	+++	+
Altération de la qualité de vie	+++	+
Délai d'apparition de la CAM	<b>5 ans</b>	1.5 an
Céphalée de rebond lors du sevrage	<b>Tardive mais sévère</b>	Précoce mais modérée
Récidive post sevrage	+++	+

**Tableau 10 : spécificité de la CAM selon la molécule impliquée (Inspirée de Michel Lantéri-Minet les céphalées en 30 leçons 2<sup>ème</sup> édition (21))**

## Chapitre 5 : Démarche et diagnostics différentiels (43 ;44 ; 21)

Avec une céphalée présente au moins 15 jours par mois la CAM rappelle que sa présentation clinique est celle d'une CCQ. Avant de poser le diagnostic de CAM, il convient donc d'éliminer les autres causes de CCQ secondaires.

Dans tous les cas la priorité reste l'identification de la céphalée chronique quotidienne. Cela n'est pas toujours évident, le patient ayant tendance à sous-estimer ou au contraire majorer le nombre de crises qu'il a eu les 3 mois précédant la consultation. La tenue d'un agenda dans lequel le patient reporte les migraines sur une période de 3 mois ou plus, est déterminant pour poser le diagnostic de CCQ. Cet agenda peut être délivré lors d'une consultation chez un médecin (généraliste ou spécialiste) mais le pharmacien d'officine est aussi très bien placé pour demander à un patient susceptible de présenter une CCQ de tenir un agenda. Il pourra ensuite le présenter ultérieurement à son médecin et faciliter le diagnostic et la prise en charge (Annexe 7).

Par la suite, il convient d'éliminer une CCQ secondaire à une lésion. Des examens complémentaires doivent être engagés devant la présence de signaux d'alarmes (red flag) pour rechercher l'étiologie de la céphalée (tableau 11)

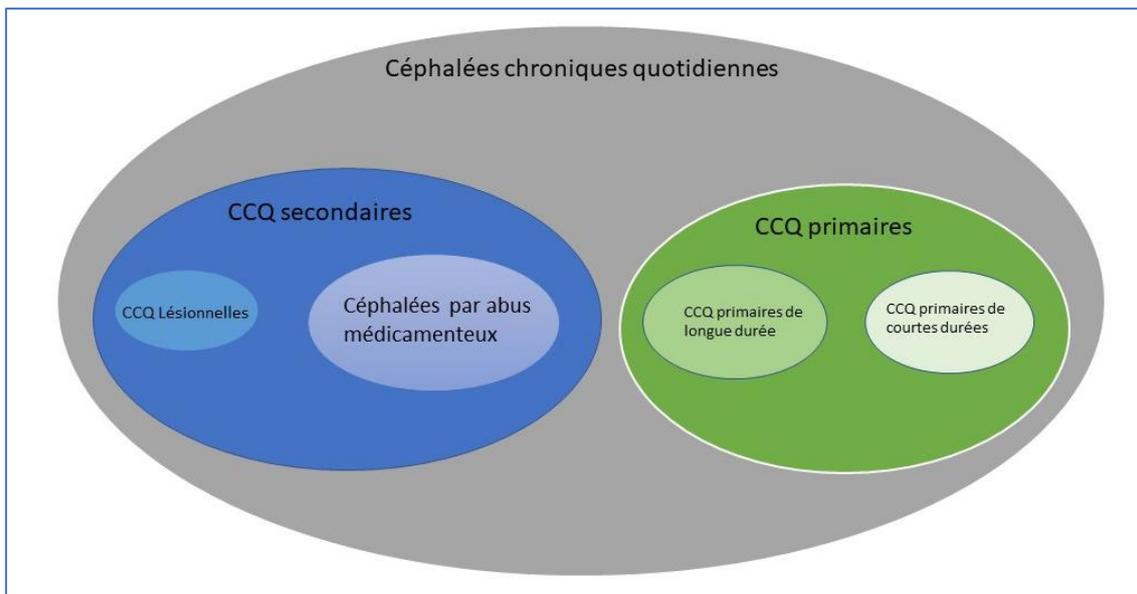
(43 ;44). Les examens secondaires comprennent notamment une IRM, un bilan biologique.

<p>Terrain et antécédents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apparition de la CCQ chez un patient de plus de 50 ans.</li> <li>- Absence de céphalée primaire préalable.</li> <li>- Apparition dans un contexte de pathologie (néoplasie, maladie systémique).</li> <li>- Apparition de la CCQ pendant la grossesse ou le post partum.</li> </ul>
<p>Caractéristiques de la céphalée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Début récent de la CCQ.</li> <li>- Signes d'altération de l'état général, fièvre asthénie, amaigrissement</li> <li>- Caractère orthostatique de la céphalée.</li> <li>- Association à des symptômes neurologiques ne correspondant pas à ceux observés dans les céphalées primaires</li> </ul>
<p>Données de l'examen clinique</p> <p>Anomalies à l'examen clinique comme un œdème papillaire</p>

**Tableau 11 : éléments faisant suspecter une CCQ lésionnelles (43 ;44)**

Une fois la cause lésionnelle éliminée la dernière étape reste la confirmation de l'abus médicamenteux. A l'instar de la CCQ, il est difficile pour le patient d'évaluer sa consommation médicamenteuse et peut être amené à la sous-évaluer volontairement ou non. La tenue d'un agenda apparaît de nouveau indispensable et le diagnostic devra être porté lors d'une consultation ultérieure. L'abus médicamenteux est défini pour chaque substance, dans le tableau 8.

Si une surconsommation médicamenteuse n'est pas retrouvée dans l'agenda le praticien s'oriente vers une CCQ de courte durée (algie vasculaire de la face, céphalée circonstancielle) ou vers une CCQ de longue durée (migraine chronique, céphalée de tension chronique, Hemicrania continua). (Figure 4).



**Figure 4 : Diagnostic différentiels des CAM**

Enfin le diagnostic ne devient qu'absolument évident à posteriori, une fois que le patient a été sevré de son abus médicamenteux et qu'une amélioration de la fréquence et/ou de l'intensité des crises a été observée.

## Chapitre 6 : Facteurs de risque des CAM

### 1) Terrain céphalalgique

La CAM est une céphalée secondaire, il est donc évident que le premier facteur de risque est la présence d'un terrain céphalalgique comme une migraine, une céphalée de tension ou une algie vasculaire de la face ou tout autre céphalée primaire associée à un abus médicamenteux (45).

Néanmoins différentes études ont montré que les patients présentant des antécédents de migraine ou de céphalée de tension sont les plus à risques de développer une céphalée par abus médicamenteux. Diener et Dahlöf ont mené une méta-analyse sur 2612 patients souffrant de MOH. Pour 65% de ces patients, la migraine était la céphalée primaire contre 27% pour les céphalées de tension et la combinaison des deux, et 8% pour les autres céphalées (46)

Il a été rapporté que des personnes souffrant d'algie vasculaire de la face pouvaient aussi être atteintes de CAM mais ces patients avaient aussi eu des migraines par le passé ou des antécédents familiaux de migraine. (47)

Il a aussi été constaté que les personnes souffrant de douleurs chroniques, n'ayant pas d'antécédents de céphalée, et prenant des antalgiques sur une longue période, ne venaient pas à développer des CAM.

Deux études vont dans ce sens et ont évalué les opioïdes pour des pathologies diverses telles que les rhumatismes ou les colites ulcéreuses. Elles rapportent une augmentation de céphalée chronique quotidienne uniquement chez des patients présentant des antécédents de céphalées épisodiques.

Dans une première étude les auteurs ont suivi des femmes un an après une colectomie. Un questionnaire leur a été envoyé demandant si elles avaient des antécédents de migraine avant la chirurgie, si elles souffraient de CCQ, et quels traitements elles prenaient pour leurs céphalées ou leurs douleurs. Les auteurs rapportent que seuls les patientes avec des antécédents de migraine qui utilisent des opioïdes pour n'importe quelle indication ont un plus grand risque de développer une CAM (48).

Dans une deuxième étude, les auteurs sont amenés à suivre des patients d'une clinique de rhumatologie. Sur les 110 patients suivis, 103 prenaient régulièrement un ou plusieurs antalgiques. Parmi eux 8, soit 7.6% ont rapporté souffrir de céphalées chroniques quotidiennes et tous avaient des antécédents de migraine. (49)

Mêmes si les échantillons de ces études sont faibles, leurs résultats concordent et sont rejoints par beaucoup d'autres constatations allant dans un sens similaire.

## 2) Des facteurs héréditaires

Une étude datant de 2009 suggère que l'hérédité pourrait jouer un rôle. Il a en effet été observé que les individus ayant des antécédents familiaux de CAM ou d'abus de substances seraient plus à risque de développer une CAM. Il y aurait des gènes impliqués dans la chronicisation des céphalées (50).

### 3) Des facteurs psychosociaux et socio-économiques

Pour ces facteurs-là, il apparaît plus difficile de déterminer s'ils sont la cause ou bien la conséquence des céphalées.

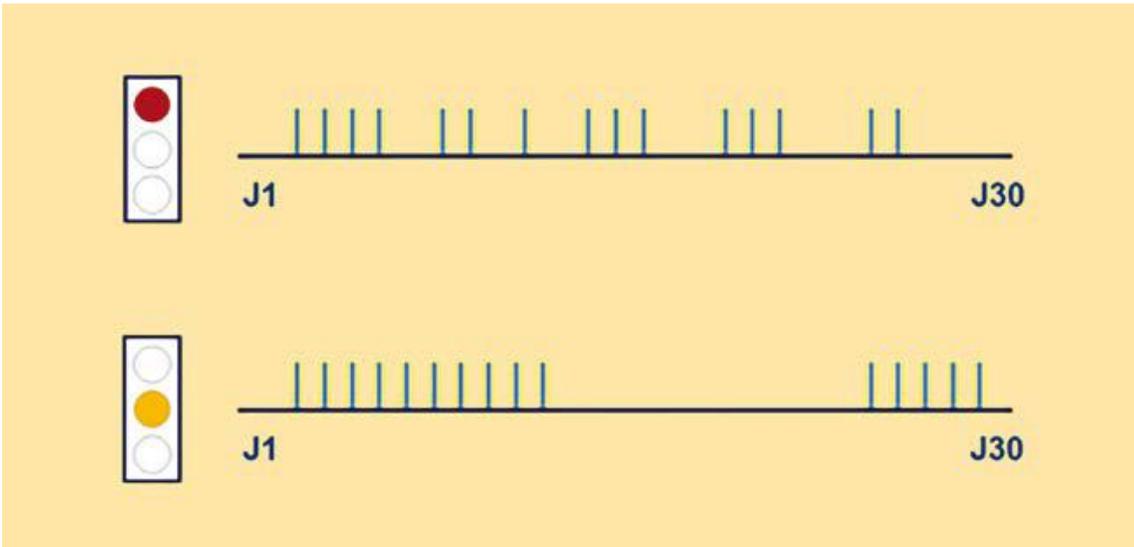
Comme pour les autres céphalées les patients atteints de CAM ont tendance à être issu d'un milieu socioéconomique faible avec de faible revenu et une éducation limitée. (51)

D'autres part, parmi les personnes souffrant de CAM, on constate une forte prévalence de fumeurs, de personnes avec un indice de masse corporelle important et des troubles du sommeil, la consommation de caféine.

On peut aussi constater que certaines pathologies psychiatriques tels que l'anxiété et la dépression sont des facteurs de risque de développer une CAM. Il complique l'efficacité du traitement d'une part mais font aussi augmenter le taux de rechute après le sevrage compliquant un peu plus la prise en charge (52).

### 4) Des prises fréquentes et régulières

Si on étudie le tableau 8 correspondant aux critères d'abus médicamenteux selon la substance, on remarque que la classification internationale des céphalées considère la consommation médicamenteuse en nombre de jours et non en quantité absolue. Cette précision est essentielle car les prises fréquentes et régulières de médicaments sont beaucoup plus susceptibles d'induire une CAM que les prises massives isolées (Figure 5). (15 ;16 ;43)



**Figure 5 : Modalités de prise médicamenteuse et céphalée par abus médicamenteux (75)**

L'explication la plus probable est que l'entretien de la céphalée par abus médicamenteux résulte dans le fait que le patient présente une céphalée de rebond lorsqu'il arrête la prise du ou des traitements concernés.

Les céphalées de rebond sont des céphalées qui sont causées par le retrait d'une substance prise de manière chronique. (Tableau 12 et 13) (15 ;16 ;17)

A Céphalée remplissant les critères C
B Prise quotidienne d'une substance sur au moins 3 mois, laquelle a été arrêtée
C Preuve de causalité montrée par les points suivants <ul style="list-style-type: none"> <li>- La céphalée se développe en étroite relation temporelle avec le retrait de la substance concernée</li> <li>- Résolution de la céphalée dans les 3 mois après le retrait total de la substance</li> </ul>
D Pas de meilleure définition par un autre diagnostique de l'ICHD 3 beta

**Tableau 12 : Céphalée attribuée au retrait d'une substance**

A Céphalée remplissant les critères C
B Prise quotidienne d'opioïde pendant au moins 3 mois laquelle a été interrompue
C Preuve de causalité montrée par les points suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- La céphalée se développe dans les 24 heures après la dernière prise d'opioïde</li> <li>- Résolution de la céphalée dans les 7 jours après retrait total de la substance</li> </ul>
D Pas de meilleure définition par un autre diagnostique de l'ICHD 3 beta

**Tableau 13 : Céphalée attribuée au retrait d'un opioïde**

## Chapitre 7 : Physiopathologie de la céphalée par abus médicamenteux (17 ; 41 ; 53 ; 54)

Les mécanismes précis de la transformation d'une céphalée épisodique en CAM sont encore mal connus. Plusieurs hypothèses peuvent être retenues.

Des hypothèses neurobiologiques ont avancé une hypersensibilité douloureuse induite par la prise répétée de médicaments secondaire à une moindre efficacité des systèmes anti nociceptifs endogènes à médiation opioïdérique ou sérotoninergique.

Des mécanismes cognito comportementaux pourraient aussi expliquer en partie les CAM. L'obtention d'un soulagement après la prise d'un traitement agirait comme conditionnement opérant avec un renforcement négatif, conduisant un individu à multiplier les prises.

Il est fort probable que la physiopathologie de la CAM englobe à la fois des facteurs neurobiologiques et psychosociaux.

## Chapitre 8 : De la céphalée épisodique à la CAM (55)

Comment expliquer qu'un patient souffrant de céphalée de tension ou de migraine puisse basculer à des céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux. C'est en fait un cercle vicieux qui s'installe (figure 6) :

Le patient souffre d'une céphalée épisodique comme la migraine, une céphalée plus ou moins épisodique mais entraînant un handicap certain sur sa vie de tous les jours. Il va prendre des anti-migraineux spécifiques ou des antalgiques non spécifiques comme du paracétamol, codéine ou des AINS pour soulager sa crise. Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est pris au début de la crise.

Comme nous le verrons dans la dernière partie de cette thèse qui s'intéresse à la prévention et la prise en charge des CAM, les céphalées primaires sont encore insuffisamment prises en charge et l'information de la part des professionnels de santé (médecin et pharmacien) n'est pas toujours suffisante. Les patients échappent au circuit médical et s'automédiquent très souvent.

Les traitements peuvent être prescrits mais une majorité des traitements non spécifiques sont disponibles sans ordonnance en pharmacie. Jusqu'en juillet 2017, certaines spécialités à base de codéine étaient disponibles sans ordonnance.

Les prises sont de plus en plus fréquentes et le patient en vient à multiplier les associations de molécules. La céphalée se transforme progressivement et perd ses caractéristiques initiales. Son caractère épisodique bascule vers la chronicité d'une part, et d'autre part en fonction des molécules utilisées, le caractère sémiologique de la céphalée primaire peut se modifier. Des modifications dans la transmission centrale de la douleur ont lieu.

Le cercle vicieux s'installe la multiplication des prises ou des doses ne parvient plus à soulager la céphalée

Des phénomènes de tolérance viennent à apparaître pour certaines des molécules. C'est le cas des opioïdes où le patient est contraint d'augmenter les doses et la fréquence pour soulager ses symptômes. Se surajoutent à ce phénomène les céphalées de rebond. Quand le patient ne prend plus son traitement il en vient

à souffrir de céphalée de rebond. Dans le cas des opioïdes, elles apparaissent 24 heures après la dernière prise.

Les conséquences sur la vie quotidienne, familiale et professionnelle du patient sont de plus en plus sévères. La pathologie s'auto-entretient et le patient doit multiplier les prises pour un soulagement de plus en plus bref. Les traitements prophylactiques deviennent inefficaces.

Les conséquences psychologiques pour le patient s'accroissent, l'anxiété, la dépression augmentent et aggravent ce phénomène. De peur de souffrir il en vient à prendre des médicaments par anticipation d'une future crise.

Le patient est d'autant plus prédisposé qu'il présente des facteurs de risque.

Des comportements d'addiction ou de toxicomanie peuvent survenir ou favoriser le basculement de la céphalée épisodique en CAM.

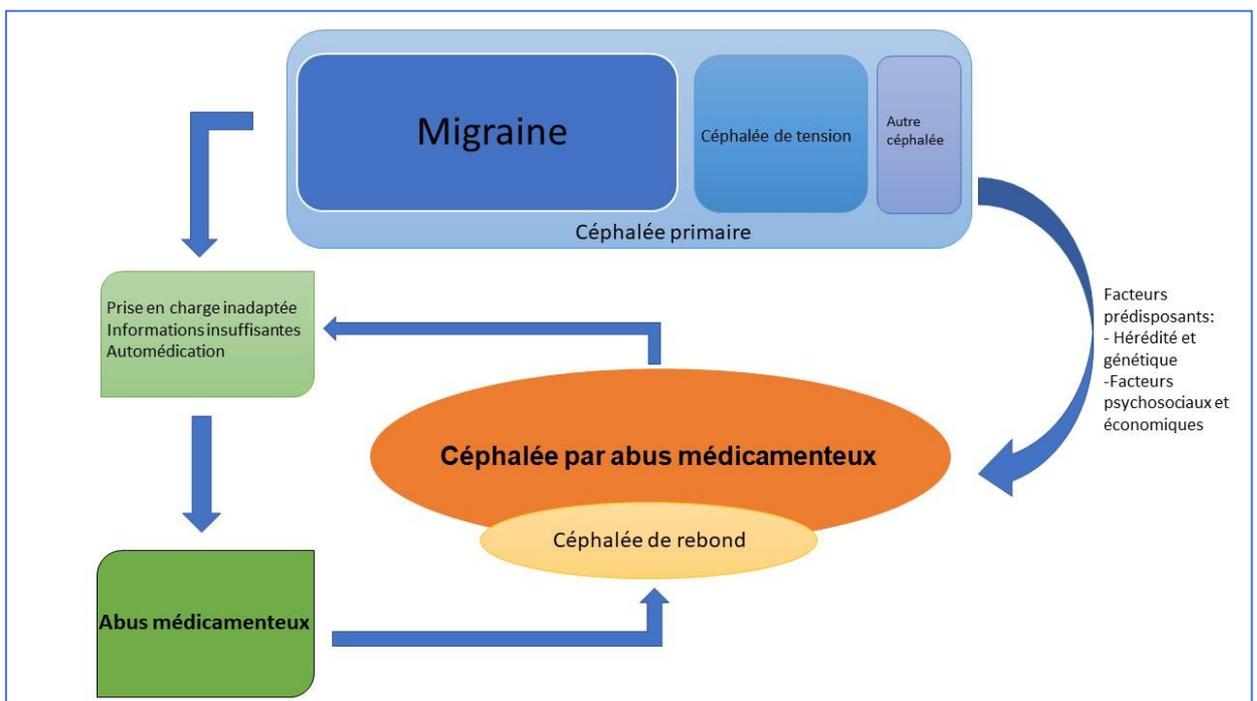


Figure 6 : Cercle vicieux de la CAM

**PARTIE 3 :**  
**USAGE PROBLEMATIQUE DES OPIOIDES DANS**  
**LES CEPHALEES PRIMAIRES**

## Chapitre 1 : Historique (56 ;57)

Les opioïdes sont des substances endogènes ou synthétiques, aux propriétés similaires à la morphine qui vont agir sur des récepteurs opioïdes.

Les effets de l'opium sont connus depuis des milliers d'années avant J-C. Les mésopotamiens cultivaient le pavot à opium dès 3400 avant J-C. L'opium est une préparation aux effets psychotropes issu d'une variété de pavot : papaver somniferum.

Il aura fallu attendre le 19<sup>ème</sup> siècle pour que des Français isolent une première fois un mélange de morphine et de narcotine. C'est en 1817 qu'un Allemand, Sertürner publie sa méthode d'extraction du principe actif de l'opium, qu'il nomme morphine en référence au Dieu du sommeil : Morphée. Elle commencera à être utilisée dans les interventions chirurgicales vers 1850.

La codéine peut être extraite de l'opium mais la plus grande partie est synthétisée par l'industrie pharmaceutique par méthylation de la morphine. La codéine et ses dérivés sont aussi utilisés comme antitussif.

Les autres opioïdes vont être fabriqués tout au long du 20<sup>ème</sup> siècle par la chimie des industrie pharmaceutiques, et sont en fait des dérivés de la morphine.

Les endorphines (molécules endogènes apparentées à la morphine) ont été découvertes en 1975, et depuis les récepteurs et sous récepteurs opioïdes ont été identifiés.

## Chapitre 2 : Mécanisme d'action

### 1) Les récepteurs opioïdes

Pour exercer leurs actions, les opioïdes doivent se fixer sur des récepteurs spécifiques. Ils sont localisés essentiellement dans les régions cérébrales et médullaires impliquées dans la transmission et la modulation du message douloureux.

L'existence des récepteurs opioïdes a été démontrée une première fois dans les années 1970 (58). Mais il aura fallu attendre les années 90 pour identifier trois sous types de récepteurs opioïdes. Les récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ . (Tableau 14)

Les récepteurs  $\mu$  vont principalement être localisés dans le thalamus, le striatum, le locus coeruleus et le noyau du tractus solitaire. Les récepteurs delta sont trouvés surtout au niveau du cortex, du striatum et des noyaux du pont, et les récepteurs kappa dans l'hypothalamus, le noyau accumbens, la substance noire, l'aire tegmental ventral et le noyau du tractus solitaire (59).

Au niveau moléculaire, les récepteurs opioïdes appartiennent à la famille des récepteurs métabotropes à 7 sept hélices transmembranaires, couplés à une protéine G. Leurs activations vont entraîner une inhibition de l'adénylate cyclase et donc la diminution de l'AMP intracellulaire. Ils entraînent une hyperpolarisation cellulaire du neurone post synaptique grâce à l'ouverture des canaux potassiques. D'autre part ils inhibent l'ouverture des canaux calciques entraînant une diminution de la libération de neuromédiateurs pronociceptifs (57 ; 60).

## 2) Classification du ligand en fonction de l'affinité avec les récepteurs (57 ; 61)

Les opioïdes peuvent être classés en fonction de leur affinité pour les récepteurs et de leurs efficacités. Un même opioïde peut avoir une affinité et une efficacité variable en fonction des sous types de récepteurs. On dénombre trois grandes classes (Voir tableau 14) :

- Les agonistes comme la morphine, la codéine, le fentanyl, l'hydromorphone.
  - o La morphine est considérée comme un agoniste pur
  - o La codéine et le tramadol comme des agonistes faibles
- Les agonistes/antagonistes sont des molécules qui peuvent être des agonistes d'un certain type de récepteurs et antagonistes d'un autre. C'est le cas de la nalbuphine qui est un antagoniste des récepteurs  $\mu$  (annule les effets de la morphine) et un agoniste des récepteurs  $\kappa$  (effet analgésique).

La buprénorphine quant à elle est un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  et un antagoniste des récepteurs  $\kappa$

- Les antagonistes tels que la Naloxone et la Naltrexone possèdent une affinité pour les trois récepteurs mais bloquent leurs actions.

LES RECEPTEURS OPIOÏDES			
Récepteurs	Mu $\mu$	Delta $\delta$	Kappa $\kappa$
Localisation	Tronc cérébral Tractus digestifs Thalamus médial	Moelle épinière Cerveau Ganglion spinal	Système limbique Diencéphale Tronc cérébral Moelle épinière
Effets	Analgésie spinale Euphorie Nausée vomissement Constipation, Dépression respiratoire, myosis, prurit, dépendance, rétention urinaire	Analgésie supra spinale et spinale Dépendance physique et psychique Effets psycho mimétiques et dysphorétiques,	Analgésie spinale Sédation, dyspnée Myosis, dépression respiratoire Euphorie Effets dysphorétiques, dysesthésies
<b>Agonistes</b>			
Codéine	Agoniste faible	Agoniste faible	
Tramadol	Agoniste faible	Agoniste faible	
Morphine	Agoniste		Agoniste faible
Hydromorphone	Agoniste	Agoniste faible	
Fentanyl	Agoniste		
Méthadone	Agoniste		
<b>Agonistes partiels</b>			
Buprénorphine	Agoniste partiel	Antagoniste	
<b>Agonistes/antagonistes</b>			
Nalbuphine	Antagoniste	Agoniste	
<b>Antagonistes</b>			
Naloxone	Antagoniste	Antagoniste faible	Antagoniste
Naltrexone	Antagoniste	Antagoniste faible	Antagoniste

Tableau 14 : Localisation et effets des principaux récepteurs opioïdes et affinité des ligands (61)

Les opioïdes agonistes purs vont avoir une réponse analgésique linéaire dose dépendante, jusqu'à saturation des récepteurs. Plus on augmente les doses, plus l'effet analgésique est important. L'augmentation de dose va être essentiellement limitée par les effets secondaires. Un agoniste faible aura une affinité plus faible et donc des effets pharmacologiques limités.

Les agonistes partiels et les agonistes/antagonistes vont avoir un effet plafond. Au-delà d'une certaine dose il n'y a plus d'effet analgésique supplémentaire et seulement les effets indésirables. Leurs administrations chez un patient traité par un morphinique pur peut déclencher un syndrome de sevrage.

### Chapitre 3 : Les propriétés pharmacologiques des opioïdes (57)

#### 1) Sur le système nerveux

##### 1.1) Analgésie

Ils vont augmenter le seuil de perception à la douleur. Contrairement aux anti-inflammatoires, ils vont agir même en l'absence d'une lésion inflammatoire. L'effet euphorisant va aussi participer à l'amélioration de l'état douloureux. La puissance de l'effet va varier selon la molécule concernée. Il en est de même pour le délai d'action et la durée de l'effet analgésique.

##### 1.2) Actions psychomotrices

En fonction du patient et du terrain, les opioïdes peuvent avoir des effets complètement opposés :

- Une sédation, quand ils sont administrés chez un patient en souffrance
- Une agitation, chez un patient âgé ou les enfants jeunes

##### 1.3) Actions psychoactives

Elles peuvent être de deux types :

- Des sensations d'euphorie, de bien être
- Ou au contraire des dysphories, comme des hallucinations, des malaises, des angoisses.

## 2) Sur le système respiratoire

### 2.1) Dépression respiratoire

Tous les opioïdes à doses équi-analgésiques exercent une dépression respiratoire de même intensité.

Les opioïdes diminuent la sensibilité des centres respiratoires à l'augmentation de CO<sub>2</sub>. Ils vont aussi déprimer les centres bulbaires impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire avec pour conséquence une bradypnée, une prolongation de l'expiration et une respiration de type Cheynes Stockes (anomalie de la respiration caractérisée par une alternance entre des phases d'apnée et d'hyperpnée).

### 2.2) Bronchoconstriction

Ils agissent sur les muscles lisses bronchiques, provoquant une libération d'histamine et une bronchoconstriction.

### 2.3) Action antitussive

Ils ont aussi une action antitussive indépendante de la dépression respiratoire. Cette action apparaît dès les plus faibles doses. C'est pour cette raison que certaines spécialités à base de codéine ou d'un de ses dérivés ont cette indication.

## 3) Sur le système cardiovasculaire

### 3.1) Action sur la fréquence cardiaque

Les opioïdes créent une bradycardie sinusale par stimulation du noyau du nerf vague.

### 3.2) Action sur les vaisseaux

Ils provoquent une vasodilatation artérielle et veineuse dépendante de la dose.

## 4) Sur le système digestif

Quel que soit l'opioïde ou la voie d'administration utilisée on observe des nausées et des vomissements dans près de 50% des cas.

Néanmoins les opioïdes varient dans leurs capacités à donner de tels effets chez un individu donné. Dès lors, il est logique de proposer une autre molécule à doses équivalant si un patient présente des nausées et des vomissements.

L'action nauséuse et émétique produite par les opioïdes est à la fois centrale et périphérique. Au niveau périphérique ils vont stimuler les récepteurs  $\mu$  présent dans l'area postrema (qui n'est pas protégée par la barrière hémato-encéphalique). De plus, il existe un grand nombre de récepteurs au niveau gastro intestinal et de l'anse gastrique. Les opioïdes vont favoriser l'atonie des fibres longitudinales gastriques et l'hypertonie du pylore. Ces phénomènes vont aussi expliquer la constipation quasi systématique avec les opioïdes forts.

#### 5) Sur l'appareil urinaire

Ils favorisent la rétention urinaire par augmentation du tonus des fibres circulaires du sphincter vésical et la diminution de l'activité et de la tonicité des fibres longitudinales.

#### 6) Sur l'œil

Les opioïdes ont une action sur les muscles ciliaires de l'iris et entraînent un myosis.

### Chapitre 4 : Les molécules (61 ; 62 ; 63 ; 64)

Nous nous intéresserons aux molécules disponibles en France dans le traitement de la douleur. Les différentes molécules seront détaillées dans les tableaux en annexe. Selon la classification de l'OMS, les différents opioïdes peuvent être classés soit antalgique de palier 2 soit de palier 3.

#### 1) Les opioïdes de palier 2

Ils ont comme indication le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses ne répondant pas à l'utilisation d'analgésique de première intention.

### 1.1) la codéine

C'est un dérivé semi synthétique de la morphine, ayant une faible affinité pour les récepteurs  $\mu$  et un effet analgésique 5 à 10 fois inférieur à la morphine. Elle a un effet dépresseur respiratoire faible. Il existe néanmoins un risque de dépendance, ainsi qu'un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement. Le surdosage fait état d'un tableau morphinique classique.

La codéine est retrouvée très fréquemment associée à d'autres antalgiques non opioïdes, comme le paracétamol ou l'ibuprofène.

C'est une prodrogue. Elle nécessite d'être métabolisée en morphine par le cytochrome CYP 2D6 pour exercer son action analgésique. Mais seul 2 à 10 % est métabolisé en morphine.

### 1.2) Le tramadol

C'est un opioïde synthétique, agoniste faible des récepteurs  $\mu$ . Il inhibe partiellement la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Tout comme la codéine, le tramadol est métabolisé par le CYP 2D6. Le tramadol et ses métabolites sont quasi-exclusivement éliminés au niveau rénal.

Tramadol et codéine possèdent la même puissance analgésique. Néanmoins le tramadol entraîne moins de constipation et de dépression respiratoire que les autres opioïdes. Les nausées sont en revanche plus fréquentes du fait de son effet sérotoninergique.

Il faut aussi prendre en compte le risque de syndrome sérotoninergique de cette molécule, surtout chez une personne âgée ou un patient traité avec d'autres médicaments inhibant la recapture de la sérotonine (IMAO, ISRS).

## 2) les opioïdes de palier 3

Ils sont utilisés dans le traitement des douleurs sévères et notamment cancéreuses, et dans les douleurs réfractaires.

### 2.1) La morphine

La morphine est un agoniste des récepteurs  $\mu$ . Sa biodisponibilité est seulement de 20 à 40 %. La demi vie d'élimination est de 2 heures. La morphine est métabolisée en morphine-3-glucuronide, et morphine-6-glucuronide. Ce dernier est un métabolite plus puissant que la morphine.

## 2.2) L'oxycodone

C'est un dérivé semi-synthétique, qui est un agoniste des récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$ . C'est une molécule deux fois plus puissantes que la morphine. Sa demi vie per os est de 2 à 3 heures pour une durée d'action de 5 heures.

L'oxycodone a une biodisponibilité de 60 à 85%, et est métabolisé en noroxycodone et oxymorphone.

## 2.3) L'hydromorphone

C'est aussi un dérivé semi synthétique. C'est une molécule 7 à 10 fois plus puissante que la morphine. Elle agit principalement sur les récepteurs  $\mu$  et possède une biodisponibilité orale proche de 40%. Elle est principalement métabolisée en hydromorphone-3-glucuronide et éliminé dans les urines.

## 2.4) Le Fentanyl

Le fentanyl est un agoniste très puissant des récepteurs  $\mu$ . Il passe mal la barrière intestinale mais sa grande lipophilie permet son administration transcutanée ou transmuqueuse.

## 2.5) La Buprénorphine

C'est un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  et antagoniste des récepteurs  $\kappa$ . Elle a une bonne biodisponibilité par voie orale. Son administration est fortement déconseillée chez un patient avec de la morphine sous peine d'un syndrome de sevrage.

## Chapitre 5 : Règles de prescription et de délivrance des opioïdes (63 ;65)

Concernant la prescription et la délivrance des opioïdes, nous pouvons les différencier en deux familles. Les antalgiques de palier 2 : la codéine et le tramadol qui sont des molécules inscrites sur la liste 1 des spécialités remboursables. Les antalgiques opioïdes de palier 3 sont des stupéfiants ou assimilés stupéfiants

### 1) Les antalgiques opioïdes de palier 2

Comme toutes les spécialités inscrites sur la liste1, la codéine et le tramadol sont uniquement disponibles sur prescription médicale. L'ordonnance ne peut être renouvelée sauf mention contraire du prescripteur. Dans ce cas elle peut être renouvelée jusqu'à douze mois. L'ordonnance doit être présentée dans les trois mois qui suivent la prescription. La délivrance se fait par fraction de 30 jours au maximum.

#### Cas particulier de la codéine (66 ;67)

Jusqu'en juillet 2017, il était possible de délivrer certaines spécialités à base de codéine ou d'un de ses dérivés sans prescription médicale. La délivrance était limitée à une boîte pour des spécialités ne dépassant pas un certain dosage.

Le 12 juillet 2017, la Ministre de la Solidarité et de la Santé, Agnès Buzyn, a signé un arrêté à effet immédiat inscrivant toutes les spécialités à base de codéine, dextrométhorphan, d'éthylmorphine ou de noscapine ainsi que leurs sels sur la liste des médicaments à prescription médicale obligatoire. Cet arrêté concerne toutes les formes galéniques (sirop, gélule, comprimé) et toutes les indications (toux sèche, et antalgique de palier 2). Il n'est désormais plus possible de vendre et conseiller ces spécialités sans prescription médicale (Annexe 5).

Le 29 juin 2017, la commission des stupéfiants et des psychotropes avaient déjà émis un avis favorable au retrait de ces molécules de la liste des spécialités à prescription médicale facultative, et à leur inscription sur la liste des médicaments uniquement délivrables sur ordonnance. (68)

Cette décision a fait suite à l'apparition de nombreux cas d'abus ou d'usage détournée et à l'apparition de nouvelles pratiques addictives notamment chez les

adolescents : « le purple drank ». Cette boisson utilisée à des fins « récréatives » ou de « défonce » est composée de codéine, d'un antihistaminique H1 et de Soda ; sa consommation peut conduire à des effets indésirables graves tels qu'une somnolence, une agitation, des crises convulsives, un syndrome confusionnel, voire un décès par arrêt respiratoire. En 2017, deux décès ont été attribués à cette pratique et on a relevé plus de cinquante cas d'intoxications graves depuis 2015.

## 2) Les antalgiques de palier 3 (65)

Ce sont des stupéfiants. La buprénorphine est inscrite sur la liste 1 mais a une réglementation assimilée aux stupéfiants.

La prescription ne peut se faire que sur une ordonnance sécurisée, avec mentionnés en toutes lettres : le dosage, le nombre de prises et le nombre d'unités thérapeutiques par prise. Le renouvellement est interdit à l'exception du Temgésic par voie orale (12 mois). La délivrance doit être fractionnée à moins d'une mention « délivrance en une seule fois » sur l'ordonnance sécurisée. Le chevauchement est impossible à moins d'une mention contraire du prescripteur.

Pour être exécutée dans sa totalité le patient doit présenter son ordonnance dans les trois jours suivant sa rédaction. Dans le cas contraire, elle est exécutée uniquement pour la durée de prescription ou la fraction de traitement restant à couvrir.

Selon la spécialité, la durée de prescription et de délivrance sont amenées à varier. Les détails en fonction de la molécule concernée sont exposés dans le tableau suivant. (Tableau 15).

Molécules et Spécialités	Présentations pharmaceutiques	Durée maximale de prescription	Fractionnement
<b>Buprénorphine</b>			
Temgésic	Comprimé sublingual	1 an	Non, délivrance max de 30 jours
<b>Fentanyl</b>			
Abstral	Comprimé sublingual	28 jours	7 jours
Actiq	Comprimé avec applicateur buccal	28 jours	7 jours
Breakyl	Film orodispersible	28 jours	7 jours
Fentanyl et Durogésic	Dispositifs transdermiques	28 jours	14 jours
<b>Hydromorphone</b>			
Sophidone LP	Gélule à libération prolongée	28 jours	Non, délivrance max de 28 jours
<b>Oxycodone</b>			
Oxycodone LP et Oxycotin LP	Comprimé à libération prolongée	28 jours	Non
Oxynorm	Gélule et solution buvable	28 jours	Non
Oxynorm	Injectable + système actif pour perfusion	28 jours	Non
Oxynorm	Injectable sans système actif pour perfusion	7 jours	Non
Oxynorm Oro	Comprimé orodispersible	28 jours	Non
<b>Morphine</b>			
Actiskenan	Gélule	28 jours	Non
Skénan LP	Gélule à libération prolongée	28 jours	Non
Moscontin LP	Cp à libération prolongée	28 jours	Non
Oramorph	Solution buvable	28 jours	Non

Sevredol	Comprimé	28 jours	Non
Morphine Chlorhydrate ou sulfate	Injectable + système actif pour perfusion	28 jours	Non
Morphine Chlorhydrate ou sulfate	Injectable sans système actif pour perfusion	7 jours	Non
<b>Péthidine</b>			
Péthidine	Injectable	28 jours	Non

**Tableau 15 : règles de prescription et délivrance des morphiniques**

## Chapitre 6 : La pharmacodépendance aux opioïdes

### 1) Définition

Elle est définie par l'OMS comme « l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression » (69).

Les substances psychoactives présentent des propriétés renforçantes qui peuvent être positives ou négatives. Un renforcement positif correspond à un effet direct de la substance sur les voies de la récompense et le système dopaminergique. Un individu va par exemple rechercher les effets euphorisants d'une substance. Au contraire, le renforcement négatif permet d'éviter les effets désagréables lors du sevrage. Dans les deux cas l'individu va se sentir contraint de poursuivre sa consommation voire d'augmenter la fréquence de prises (70).

Il est néanmoins important de différencier la pharmacodépendance liée à la prise d'un traitement chronique (dépendance physique et psychique) et l'addiction. C'est un comportement extrême, avec un besoin irrépressible d'une substance et une perte totale de contrôle de la consommation de cette substance, entraînant des répercussions sur la vie socio-professionnelle de l'individu. Dans le cas d'addiction, le médicament détourné n'est pas utilisé dans le cadre de ses indications initiales.

L'American Psychiatric Association (71) a défini en 2013 un trouble de d'usage d'une substance psychoactive comme le mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets
4. Craving ou une envie intense de consommer le produit.
5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
6. Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit
8. Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
  - a. besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
  - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit

11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- a. syndrome de sevrage du produit caractérisé
- b. le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

La présence de deux à trois critères évoque un trouble de l'usage faible ; quatre à cinq critères, un trouble modéré ; et six critères ou plus, un trouble sévère.

Cette définition d'un trouble de l'usage d'une substance psychoactive selon le DMS V rassemble les diagnostics d'abus et de pharmacodépendance. Les composantes de la pharmacodépendance sont une dépendance physique mais aussi une dépendance psychologique et l'apparition de troubles comportementaux comme le craving, la répercussion sur la vie quotidienne de l'individu, la poursuite de la consommation malgré les conséquences, le temps passé à la recherche du produit.

## 2) La tolérance

Les analgésiques opioïdes font partis des molécules analgésiques les plus puissantes mais leurs utilisations prolongées peuvent engendrer des phénomènes de tolérance.

La tolérance, ou accoutumance, peut simplement être définie par la diminution ou l'épuisement des effets pharmacologiques d'une substance au fur et à mesure que l'organisme y est exposé. Pour retrouver les effets obtenus en début de traitement, il convient d'augmenter les doses (72).

La tolérance vis-à-vis d'un médicament peut se développer sur tous ses effets pharmacologiques ou seulement sur une partie. On parle alors de tolérance partielle. C'est le cas lors d'une administration chronique de morphine où on observe une tolérance de ses effets analgésiques et dépresseur respiratoire mais pas de son effet constipant et myotique.

C'est un phénomène complexe à la fois dans son mécanisme que dans les différentes composantes impliquées. Lors d'une prise prolongée d'opioïde, la tolérance analgésique peut être liée à :

- Une modification pharmacocinétique, comme par exemple l'augmentation du métabolisme d'un médicament
- Une modification pharmacodynamique avec la désensibilisation d'un récepteur, et la modification du signal opioïdérique.
- Une évolution de la pathologie

### Mécanisme d'action

Il est maintenant établi qu'il existe un lien étroit entre les phénomènes de tolérance et de désensibilisation des récepteurs  $\mu$ . Dès les années 1980, des chercheurs ont travaillé sur une lignée murine NG108-15 et ont démontré qu'un traitement prolongé aux opioïdes induisait une désensibilisation des récepteurs via l'inhibition de l'adénylate cyclase (73)

Par la suite, différents travaux ont montré que l'exposition prolongée aux opioïdes provoque une désensibilisation des récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  observée sur l'adénylate cyclase mais aussi sur d'autres effecteurs comme les canaux ioniques (74 ; 75)

On retrouve deux grands mécanismes pouvant expliquer la survenue d'une tolérance aux opioïdes :

- Une inversion de l'activité de l'adénylate cyclase :  
Lors d'une stimulation ponctuelle des récepteurs opioïdes il y a inhibition de l'adénylate cyclase et une diminution de l'AMPc. Après une stimulation répétée, on note une inversion de l'activité de l'adénylate cyclase qui va être suractivée. La concentration plasmatique de l'AMPc augmente et conduit à une diminution des neurotransmetteurs et une augmentation de la perception douloureuse.
- Désensibilisation des récepteurs  $\mu$  : (figure 7)
  - o Une exposition prolongée aux morphiniques entraîne la phosphorylation du récepteur RCPG par une protéine kinase : la GRK (G protein-coupled receptor kinase). La phosphorylation du récepteur provoque son découplage avec son système effecteur et une diminution d'affinité pour les morphiniques. D'autres kinases, les PKA et PKC joueraient aussi un rôle dans les phénomènes de désensibilisation.

- Une down régulation des récepteurs aux opioïdes : une exposition chronique aux opiacés entraîne l'endocytose des récepteurs et leurs dégradations.

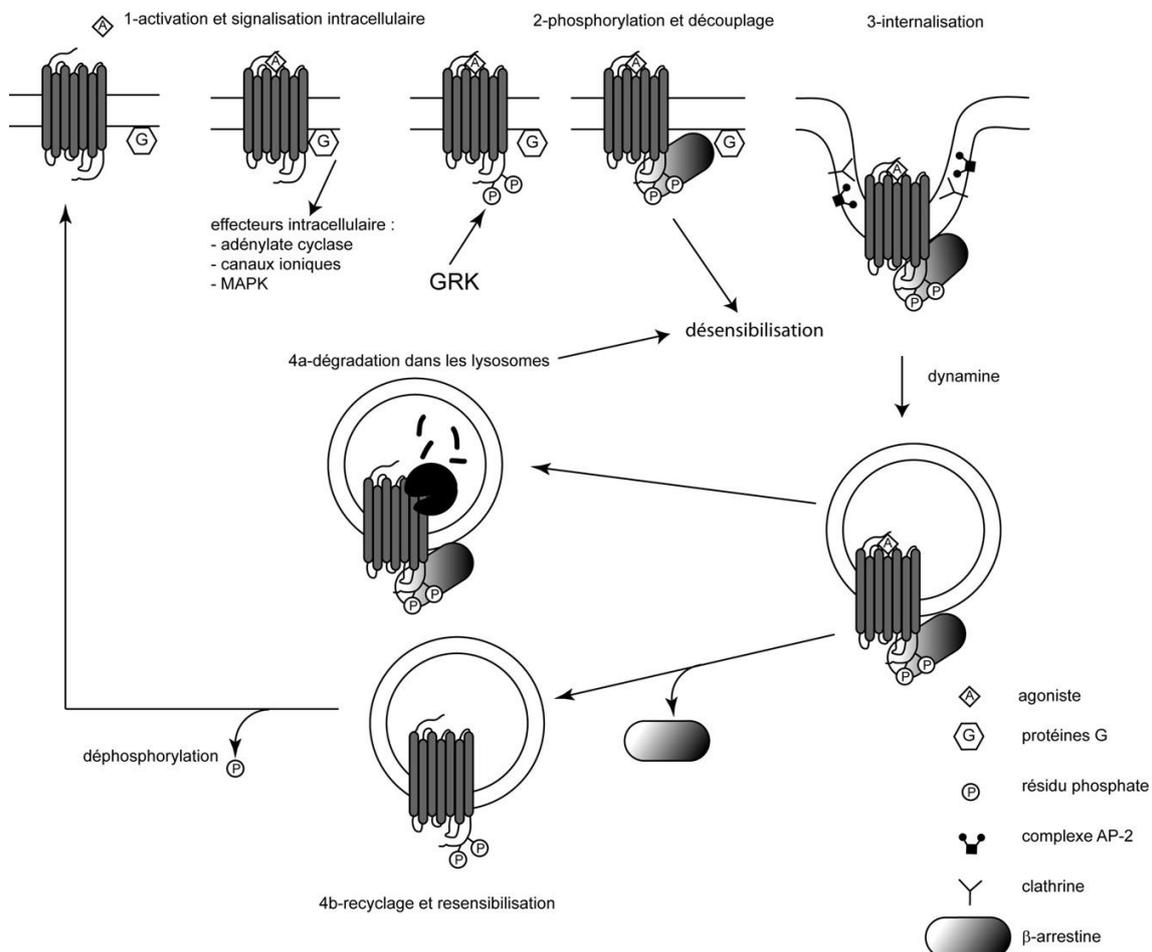


Figure 7 : Régulation des récepteurs couplés aux protéines G.

La fixation de l'agoniste sur son récepteur entraîne un changement de conformation qui permet l'activation des protéines G qui vont aller moduler différents effecteurs intracellulaires (étape 1). Le récepteur activé par son agoniste est ensuite phosphorylé par une kinase spécifique des RCPG (GRK) et devient substrat pour la  $\beta$ -arrestine. La fixation de cette protéine au récepteur va non seulement provoquer un découplage fonctionnel récepteur/protéine G permettant la désensibilisation (étape 2), mais aussi l'internalisation du récepteur (étape 3). Une fois internalisés, les récepteurs sont, soit dirigés dans les lysosomes où ils seront dégradés (étape 4a), soit dirigés dans les endosomes pour y être déphosphorylés puis recyclés dans un état actif à la membrane plasmique (étape 4b). Schéma et explication extrait d'un article (74).

### 3) La dépendance physique aux opioïdes

Elle est liée à l'apparition d'un syndrome de sevrage lors de l'arrêt de la substance morphinique.

L'American Psychiatric Association dans le DSM IV définit le sevrage à une substance selon trois critères (76) (tableau 16) :

A Le développement d'un syndrome spécifique d'une substance dû à l'arrêt (ou à la réduction) de l'utilisation prolongée et massive de cette substance.
B Le syndrome spécifique de la substance cause une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
C Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

**Tableau 16 : Critères définissant le sevrage selon le DSM IV**

Le sevrage d'un opioïde peut être voulu lors d'une prise en charge thérapeutique, mais aussi subi. Il peut apparaître entre deux prises et se manifester par une disparition de l'analgésie et une irritabilité ou d'autres signes psychologiques.

Suivant la demi-vie de la substance opioïde, les symptômes physiques apparaissent 6 à 24 heures après la dernière prise et atteignent leur paroxysme au bout de 2-3 jours et se résorbent en partie dans un délai de 5 à 10 jours. Néanmoins l'état de manque, l'insomnie, et la dysphorie peuvent persister au-delà. (61).

Les symptômes physiques du sevrage sont spécifiques de la substance consommée. Les signes et les symptômes du sevrage aux opioïdes sont les suivants (77) :

- Des signes cardiaques avec une tachycardie.

- Des troubles gastro-intestinaux : crampes d'estomac, nausées, vomissements, diarrhées.
- Une hypersudation
- Des tremblements
- Une agitation, anxiété, irritabilité
- Des douleurs articulaires et osseuses
- Une mydriase
- Des bâillements
- Un écoulement nasal et larmolement
- Une pilo-érection

#### Mécanisme de la dépendance physique :

Elle serait essentiellement liée aux récepteurs  $\mu$  du locus coeruleus. L'activation chronique de ces récepteurs par des morphiniques induit une augmentation de l'activité des neurones noradrénergiques et serait responsable des symptômes de dépendance physique des opioïdes (72).

#### 4) La dépendance psychologique aux opioïdes et l'addiction

L'addiction est une maladie psychologique chronique caractérisée par l'utilisation compulsive d'une drogue associée à une perte de contrôle dans son usage malgré ses conséquences négatives. L'individu a un besoin impérieux du produit (craving).

L'addiction d'une substance opioïde est marquée par la recherche compulsive de leurs effets euphoriques, de bien être ou encore d'anxiolyse, malgré les difficultés et les conséquences que peuvent engendrer un tel comportement. C'est actuellement un véritable fléau en Amérique du Nord où plus de 3 % des patients traités par opioïdes pour des douleurs non cancéreuses présenteraient une addiction (78)

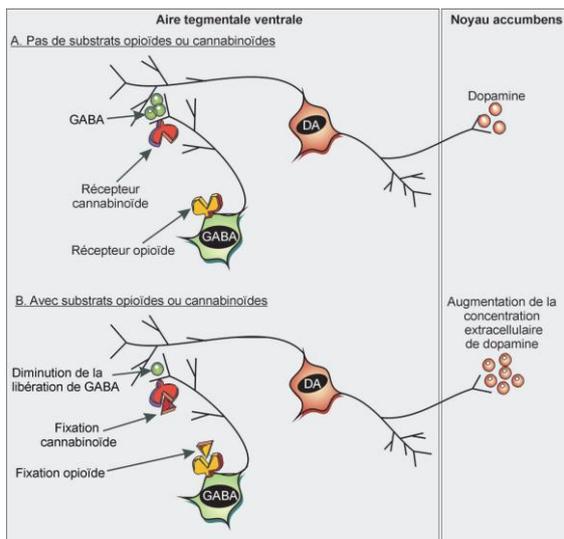
#### Mécanisme d'action :

Quelles que soient les substances addictives impliquées, l'initiation des processus addictifs réside dans la capacité d'activer les circuits de la récompense

du cerveau (79). Toutes les substances psychotropes qui provoquent des comportements addictifs, et notamment les opioïdes, augmentent l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques et les niveaux extracellulaires de dopamine dans le noyau accumbens (80).

Une administration répétée de substance va provoquer des modifications importantes dans les circuits de la récompense provoquant des modifications comportementales et conduit au développement d'une addiction.

Les opiacées vont donc augmenter la libération de dopamine dans le système limbique par activation des récepteurs  $\mu$  dans le noyau accumbens d'une part et d'autre part les récepteurs  $\mu$  de l'aire tegmentale ventrale vont inhiber l'activité GABAergique (81) (figure 8).



**Figure 8 : Levée d'inhibition sur le neurone dopaminergique**

**Inserm, Médicaments psychotropes – Consommations et pharmacodépendances p 271-285**

## Chapitre 7 : Place des opioïdes dans la prise en charge des céphalées primaires

### 1) Principes généraux

Les opioïdes ne possèdent aucune action sur le système trigémino vasculaire responsable de la douleur migraineuse, contrairement aux AINS et aux triptans.

Les effets indésirables des opioïdes incluent des sensations de vertige, des nausées, des vomissements qui peuvent aggraver les symptômes digestifs de la crise de migraine.

Les opioïdes de manière générale vont aussi être un facteur de risque de développer des céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux.

## 2) Les opioïdes faibles

Il n'existe en fait que très peu d'études évaluant leur efficacité dans les céphalées primaires face à d'autres molécules.

En 2012, l'ANAES ancienne HAS a publié des recommandations dans la prise en charge thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant (82,20).

Le traitement de la crise comprend des traitements non spécifiques et spécifiques. Ils ont pour objectif de diminuer l'intensité de la crise et/ou sa durée.

Parmi les traitements non spécifiques, on retrouve :

- Des AINS : naproxène, ibuprofène, diclofénac et le kétoprofène
- L'aspirine
- Le paracétamol

Les traitements spécifiques comprennent les triptans et l'ergotamine.

La codéine et le tramadol ne font pas non plus partie des molécules indiquées dans la prise en charge des céphalées de tension.

Néanmoins on les retrouve, et notamment la codéine, impliqués dans les céphalées médicamenteuses.

Jusqu'en juillet 2017, la codéine, dans la limite d'un certain dosage, est disponible sans prescription médicale. Des patients céphalalgiques se traitent par automédication échappant ainsi au circuit médical, et à une prise en charge adaptée.

En 2013, une équipe de l'INSERM de l'Université Paul Sabatier de Toulouse a mené une enquête sur le mésusage et la dépendance de la codéine en vente libre. L'enquête a été proposée à des pharmacies sollicitées au hasard. Ainsi, un questionnaire a été proposé à des patients prenant du paracétamol, et

de la codéine associée au paracétamol. Sur les 295 personnes, 118 personnes ont consommé de la codéine le mois précédent. L'enquête a permis d'identifier 21 cas de dépendance, 1 cas d'abus, et 8 de mésusage. D'autre part les céphalées ont été identifiées comme la cause la plus fréquente de la consommation de codéine. (15 patients sur les 118 concernés) (84).

Il sera intéressant d'étudier le retrait de la codéine en vente libre, sur son utilisation dans les céphalées primaires, et son impact sur les CAM.

La codéine et le tramadol sont toujours des molécules très prescrites en France. Près de 3 millions de boîtes d'*Ixprim* ont été délivrés en 2016 en France, et plus de 11 millions de boîtes de *Dafalgan codéine*. Près de 20 millions de boîtes de Lamaline ont été délivrées en 2016 en France (84).

### 3) Les opioïdes forts (85)

En janvier 2016, la Société Française d'Évaluation et de Traitement de la Douleur a publié des recommandations pour la bonne utilisation des opioïdes forts dans la douleur non cancéreuse de l'adulte. Les opioïdes forts étudiés ici sont les antalgiques de palier 3 à savoir la morphine, le fentanyl, l'oxycodone et l'hydrocodone. La méthadone et la buprénorphine ne sont pas concernées par l'étude puisqu'elles sont utilisées en France comme traitement de substitution.

Il n'existe que peu de publications évaluant ces molécules dans les céphalées primaires. En 2005, Benjamin W. Friedman et son équipe ont effectué une méta-analyse évaluant l'efficacité d'une molécule proche de la morphine : la mepiridine dans le traitement de la crise migraineuse par voie intra musculaire. Les auteurs révèlent que cette molécule est moins efficace et entraîne plus d'effets secondaires que les anti-émétiques et que la dihydro-ergotamine (86).

L'usage de ces molécules n'est pas non plus recommandé dans le traitement prophylactique des migraines réfractaires en raison d'un rapport bénéfice / risque très défavorable à long terme (87).

Devant toutes ces évidences, la SFTD conclut sur le fait qu'il n'est pas recommandé d'utiliser les opioïdes forts dans le traitement des céphalées primaires

telles que la migraine. D'autre part elle précise qu'aucune donnée factuelle ne peut justifier la prise d'opioïdes forts dans le traitement des céphalées de tension et les céphalées trigémino-autonomique.

En pratique courante les molécules de paliers 3 sont très peu prescrites dans le cadre de la prise en charge des céphalées primaires.

## Chapitre 8 : Bilan : Opioïdes et céphalées primaires

Quel bilan pouvons-nous faire de la prise chronique d'analgésique opioïde chez un individu souffrant de céphalée primaire ? (Figure 9)

Toutes les recommandations et le peu d'études réalisées sont en défaveur de l'utilisation d'opioïdes chez les patients céphalalgiques. D'une part, en raison de leurs effets indésirables, et notamment les nausées et les vomissements qui aggravent la symptomatologie migraineuse. D'autre part, les opioïdes n'ont aucune action sur le système trigémino vasculaire.

Les analgésiques opioïdes, par leurs effets psychotropes, exposeraient davantage les patients souffrant de céphalées primaires, aux céphalées par abus médicamenteux.

Un individu ayant des antécédents de migraine ou de céphalée de tension, traité par un morphinique pour des raisons autres qu'une céphalée, peut aussi développer une CAM.

L'efficacité des morphiniques diminue peu à peu chez un patient souffrant de céphalée par abus médicamenteux. Cela est dû au phénomène de tolérance qui s'installe après une prise chronique d'antalgique, et aux mécanismes d'apparition de la CAM, qui implique des modifications dans les voies de signalisation de la douleur.

Le patient bascule dans un cercle vicieux, multiplie les prises, et des phénomènes de dépendance psychologique voire d'addiction peuvent survenir.

Il est aussi dans l'impossibilité de stopper sa prise d'analgésiques opioïdes sous peine de souffrir de céphalée de rebond et d'un syndrome de sevrage.

Une prise massive de morphinique peut entraîner une intoxication aiguë et l'apparition d'une grave dépression respiratoire.

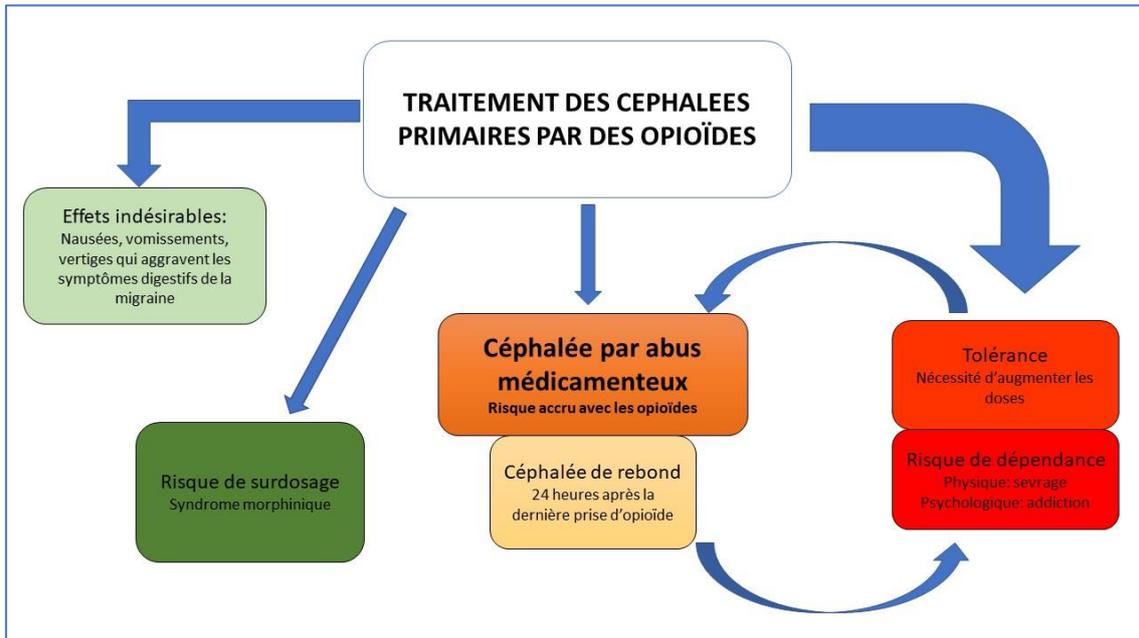


Figure 9 : Bilan opioïdes et céphalées primaires

**PARTIE 4 :**

**PREVENTION ET PRISE EN CHARGE DES  
CEPHALEES PAR ABUS MEDICAMENTEUX**

## Chapitre 1 : Prévention primaire des céphalées par abus médicamenteux

### 1) Introduction

Les céphalées par abus médicamenteux sont des céphalées secondaires. La multiplication des prises fait basculer la céphalée initiale en céphalée chronique quotidienne (partie 2). Les CAM sont difficiles à soigner, et le sevrage reste le seul moyen pour diminuer l'intensité et la fréquence des céphalées. Les rechutes sont néanmoins fréquentes.

La prévention reste donc le moyen le plus simple pour limiter l'apparition des céphalées. Elle repose sur un meilleur diagnostic, et une meilleure prise en charge des migraines et des céphalées de tension. Mais la prévention passe aussi par une meilleure information des professionnels de santé et des patients vis-à-vis du risque d'abus médicamenteux.

#### Sensibilisation des patients et des acteurs de Santé :

Les céphalées par abus médicamenteux sont encore une pathologie trop méconnue à la fois des patients mais aussi des professionnels de Santé.

L'ANAES a recommandé en septembre 2004, de mettre en place des affiches et des plaquettes d'information destinées à sensibiliser les usagers.

Par leur proximité avec le patient, le médecin généraliste et le pharmacien sont les mieux placés pour informer les patients à ce sujet.

L'insuffisance d'information sur les CAM justifie une communication spécifique vers les professionnels de Santé concernés. (55)

#### Identification des patients à risque de développer une céphalée par abus médicamenteux (CAM) :

D'après l'ANAES plusieurs situations peuvent laisser craindre le développement d'une CAM :

- L'augmentation de la fréquence des céphalées
- Surconsommation des traitements antalgiques
- L'inefficacité des traitements prophylactiques
- Facteurs psychopathologiques et notamment les évènements de vie à forte composante émotionnelle
- Association de migraines et de céphalées de tension avec une comorbidité psychiatrique
- Patients présentant à la fois des douleurs chroniques et des céphalées chroniques
- Les troubles du sommeil

La tenue d'un agenda permet d'objectiver le nombre de jours de céphalées et la consommation médicamenteuse. (Annexe 7) (55)

#### Améliorer le suivi et la prise en charge des céphalées primaires :

En 2004, FRAMIG 3 a mis en évidence que les patients migraineux étaient insuffisamment pris en charge, mais aussi insatisfaits de leurs traitements. (4)

Seulement 20% des patients migraineux étaient suivis spécifiquement pour leur migraine. 40% des patients n'avaient jamais consulté et 40 % avaient cessé de le faire. Les raisons sont multiples :

- La méconnaissance de la maladie
- Le découragement : « rien ne marche »
- Le fatalisme : « la migraine ne se traite pas »
- Le sentiment de ne pas être pris au sérieux.

Les auteurs ont aussi comparé l'efficacité des médicaments recommandés dans le traitement la crise de migraine et les médicaments non recommandés. Les médicaments recommandés comprennent : les triptans, les dérivés ergotés, les AINS et l'aspirine. Les opioïdes et le paracétamol, seuls ou en associations font partis des molécules non recommandées.

Parmi les 1652 individus avec une migraine active, 500 ont traité leurs dernières crises avec des traitements non recommandés et 665 avec une molécule non recommandée.

Les patients traités par des traitements recommandés étaient plus de 65% à être entièrement satisfait de leur prise en charge, contre 55% pour les traitements non recommandés.

Il n'existe pas de telles données pour les céphalées de tension en France, mais on peut penser que la majorité des patients n'est pas suivie et a recours à l'auto-médication pour se soigner.

Dans la suite de notre exposé, nous détaillons la prise en charge des céphalées primaires les plus à risques, à savoir la migraine et la céphalée de tension. Le traitement de la céphalée par abus médicamenteux est abordé dans le chapitre 2.

## 2) La prise en charge de la migraine

### 2.1) Principes généraux. (21 ; 10 ; 54)

La migraine est la céphalée primaire la plus à risque de développer une CAM. Il est donc indispensable d'améliorer la prise en charge de cette pathologie.

Les professionnels de santé doivent renforcer l'information donnée à leurs patients à la fois sur :

- La migraine et ses particularités, notamment les facteurs déclenchants.
- Proposer des mesures simples non pharmacologiques.
- Informer sur la bonne utilisation des médicaments et le risque d'abus médicamenteux

Le traitement de la migraine repose sur trois points :

- Identifier le ou les facteurs déclenchants (ou favorisants)
- Proposer un traitement aigu de la crise de migraine
- Dans le cas où les crises sont trop sévères ou trop rapprochées, proposer un traitement prophylactique.

Avant de débiter tout traitement, le praticien doit avoir confirmé le diagnostic de migraine, mais aussi il doit évaluer le retentissement de celle-ci sur son quotidien.

Les échelles Midas et HIT sont donc des outils faciles à utiliser pour évaluer de manière concrète le handicap. (Voir partie 1)

Il est aussi nécessaire de rechercher toute comorbidité psychiatrique, de syndrome dépressif ou d'états anxieux associés. Les migraineux sont 2 à 6 fois plus à risque de développer des troubles paniques, une dépression, et une anxiété généralisée.

Certains gestes peuvent aider le patient à limiter les crises, ou le cas échéant à les soulager. Identifier le ou les facteurs déclenchants est un moyen simple, mais pas toujours applicable, pour limiter les crises. Le patient est le plus souvent au courant de ces facteurs et les évite de lui-même. C'est par exemple le cas des facteurs alimentaires comme le chocolat ou l'alcool ou le café. Mais le professionnel de santé peut aussi attirer l'attention sur d'autres facteurs comme le manque ou l'excès de sommeil, une alimentation trop grasse, un jeûne etc.

Par des gestes simples, certains patients migraineux tentent de faire avorter la crise dès son début : boire un bol de café noir, appliquer des compresses glacées ou bouillantes, se frictionner avec de la menthe etc.

Le fait de s'isoler du bruit et de la lumière apporte aussi un soulagement partiel.

Néanmoins l'éviction des facteurs déclenchants n'est pas toujours réalisable, ni suffisante pour empêcher les céphalées migraineuses de se déclencher. L'isolement dans une pièce calme n'apporte qu'un soulagement limité dans les crises les plus intenses. Devant ces constatations il devient indispensable de proposer un traitement médicamenteux.

## 2.2) Les traitements de la crise migraineuse

Les patients migraineux jugent leur traitement anti migraineux insatisfaisant (4). On note aussi une part importante de l'automédication ainsi que la surutilisation des molécules non spécifiques et la sous-utilisation des anti migraineux spécifiques. (4)

Il est donc nécessaire de rappeler les traitements recommandés pour traiter la crise de migraine. Nous utiliserons les recommandations de l'ANAES d'octobre 2002 ainsi que leurs révisions de 2013 (54 ; 88).

Les molécules ayant l'AMM dans la crise de migraine sont détaillées dans les annexes.

On distingue deux grandes classes de médicaments :

- Les antalgiques non spécifiques : paracétamol, aspirine et AINS
- Les traitements spécifiques : les triptans et les dérivés ergotés

### 2.2.1) Les antalgiques non spécifiques

#### a) Le paracétamol

C'est un antalgique de palier 1, indiqué dans les douleurs légères à modérées. Le paracétamol seul est disponible sans prescription médicale.

Une analyse Cochrane portant sur onze essais cliniques incluant près de 3000 participants ont montré que le paracétamol seul se révèle plus efficace que le placebo pour soulager la céphalée migraineuse (89).

Les Français sont de très grands consommateurs de paracétamol. D'après la base de données publiée par l'assurance maladie en 2016, les spécialités à base de paracétamol arrivent aux trois premières places des molécules les plus prescrites. Plus de 380 millions de boîtes de *Doliprane*, *Dafalgan*, et *d'Effergal* ont été délivrées en 2016. (56)

On le retrouve souvent associé avec d'autres molécules notamment la codéine et la caféine, ou le tramadol.

C'est une molécule très largement utilisée dans la migraine et notamment en automédication.

Le paracétamol arrive en tête des molécules impliquées dans les céphalées par abus médicamenteux. Il est retrouvé dans plus de 40% des cas d'abus médicamenteux observé chez le migraineux (17).

Ceci est lié à sa facilité d'accès, à son utilisation en automédication, mais aussi au fait qu'il est considéré comme une molécule inoffensive. Il est nécessaire de rappeler que sa consommation à forte dose expose le patient à un risque hépatotoxique réel. Sa posologie maximale est de 4g/jour.

#### b) L'aspirine

Tout comme le paracétamol, l'aspirine est indiquée dans traitement des douleurs légères à modérées.

Une méta-analyse de treize études comparant l'aspirine (à des doses de 900mg et 1000mg) seule ou en association avec le métoclopramide (10mg) face à un placebo et au sumatriptan a conclu à une efficacité de l'aspirine comparable au sumatriptan (50 ou 100mg). L'association avec le métoclopramide améliore les nausées et les vomissements de l'individu (90).

L'association aspirine et métoclopramide (*Migpriv*) a obtenu l'AMM dans le traitement de la crise de migraine et des troubles digestifs associés. Elle est inscrite sur la liste 2 des spécialités remboursables.

L'acide acétylsalicylique est formellement contre-indiqué dès le début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

#### c) Les AINS

Le kétoprofène et l'ibuprofène sont les seuls AINS ayant une AMM dans le traitement de la crise de migraine :

- Le kétoprofène a une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la crise de migraine avec ou sans aura
- L'ibuprofène a une AMM dans le traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura.

Les autres AINS, le naproxène et le diclofénac n'ont pas d'AMM dans cette indication-là.

Aucun AINS ne se montre plus efficace qu'un autre AINS dans le traitement de la crise. Il peut être intéressant de tester différents AINS chez une même personne. (21)

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a publié un communiqué en janvier 2017 réinsistant sur la contre-indication des AINS à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

### 2.2.2) Les traitements spécifiques

Ils doivent être pris dès l'apparition des premiers symptômes. En effet une prise précoce augmente son efficacité et peut diminuer la crise (33).

Les traitements spécifiques doivent être réservés chez les individus présentant des crises sévères.

#### a) Les dérivés de l'ergot de seigle

Deux dérivés ont un AMM dans le traitement de la crise migraineuse :

- Le tartrate d'ergotamine, associé à la caféine, sous forme de comprimé
- La dihydroergotamine en solution per nasale

Les dérivés ergotés agissent sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT1B et D, entraînant une vasoconstriction des artères extra crâniennes, et une inhibition de l'inflammation neurogène responsable de la douleur migraineuse. Ils ont une action moins spécifique que les triptans ; les dérivés de l'ergot de seigle ont aussi une action sur les récepteurs dopaminergiques et adrénergiques (91).

Dans des essais cliniques randomisés, l'ergotamine orale s'est révélée d'une efficacité supérieure au placebo, mais inférieure au sumatriptan dans le soulagement des céphalées. La dihydroergotamine par voie per nasale a aussi été comparée au placebo et au sumatriptan, et a montré les mêmes résultats (92).

Dans une autre étude de 1996, les auteurs ont comparé la dihydroergotamine et le sumatriptan par voie sous cutané. Deux heures après l'injection, 73% des individus traités par la dihydroergotamine et 83% par le sumatriptan se sentaient soulagés. A trois et quatre heures, il n'y avait pas de différences significatives entre les deux molécules (93).

La plupart des études publiées sur les dérivés de l'ergot de seigle datent d'une dizaine ou d'une vingtaine d'années et ne répondent pas aux exigences méthodologiques actuelles.

Ce sont des molécules moins utilisées que dans le passé, au profit des triptans qui ont une action plus spécifique. L'action dopaminergique des dérivés ergotés entraînent des nausées et des vomissements contraignant un certain nombre d'individu à arrêter le traitement. L'ergotisme peut aussi apparaître en cas d'usage chronique. Les symptômes comprennent des troubles digestifs, associés à un vasospasme. Plus rarement, des cas d'ergotisme vrai peuvent survenir, associant une neuropathie ischémique avec une cyanose pouvant aller jusqu'à la gangrène.

Certains patients les considèrent plus efficaces que les triptans. Ce sont donc des molécules à réserver aux personnes ne présentant pas de contre-indication, et dont les crises migraineuses sont résistantes aux triptans.

#### b) Les triptans

Les triptans, dont le chef de file est le sumatriptan, sont reconnus comme une véritable avancée dans la prise en charge de la migraine. Les triptans de seconde génération (zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan) ont une meilleure biodisponibilité par voie orale ainsi qu'une meilleure demi-vie plasmatique (94).

Ils ont une action plus spécifique que les dérivés ergotés. Les triptans ont une grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1</sub> B/D. Les récepteurs 5HT<sub>1</sub> B/D sont aussi localisés sur les vaisseaux méningés. Les triptans vont donc entraîner la vasoconstriction des vaisseaux méningés dilatés pendant la crise migraineuse. Les récepteurs 5HT<sub>1</sub>D sont localisés sur les terminaisons présynaptiques des neurones nociceptifs et dans le noyau bulbo spinal du trijumeau. Les triptans vont inhiber l'inflammation neurogène à l'origine de la douleur migraineuse.

Sept triptans ont l'AMM dans le traitement de la phase céphalalgique de la migraine :

- Le sumatriptan
- Le zolmitriptan

- Le naratriptan
- L'almotriptan
- L'eletriptan
- Le frovatriptan
- Le rizatriptan

L'efficacité de ces molécules porte à la fois sur la céphalée migraineuse mais aussi sur les symptômes digestifs, la photophobie et la phonophobie.

En 2001, une méta-analyse de 53 études a permis de comparer les différents triptans à leur chef de file le sumatriptan et à un placebo (95) :

- Tous les triptans par voie orale ont révélé une efficacité supérieure au placebo
- 79 à 89% des patients répondent à au moins une crise sur trois
- Le taux de réponse à 2 heures (passage d'une céphalée modérée ou sévère à une céphalée légère) varie de 40% à 70%
- La disparation complète de la céphalée jusqu'à 24 heures sans seconde prise est de 10 à 29%
- Le zolmitriptan, l'élétriptan 40mg, le rizatriptan 5mg, l'almotriptan, et le sumatriptan ont révélé une efficacité similaire et une bonne tolérance. L'élétriptan 80mg et le rizatriptan 10mg ont montré une efficacité supérieure mais plus d'effets indésirables.

Des études ont comparé les AINS, l'aspirine aux triptans. Elles révèlent une efficacité similaire mais une meilleure tolérance des AINS face aux triptans. En pratique courante cependant, les triptans paraissent plus efficaces que les AINS. Cette différence est liée au fait que dans les différentes études, le protocole impose au patient d'attendre que la céphalée soit modérée ou sévère pour commencer à se traiter.

Dans la vie courante le patient se traite dès les premiers signes de la céphalée. L'utilisation à un stade précoce optimise l'efficacité des triptans.

Les différences d'efficacités et de tolérances entre les triptans sont minimes. En revanche il existe une grande variabilité interindividuelle. Un individu

peut être sensible à un triptan et pas à un autre. Un patient peut être non répondeur à un triptan lors d'une première crise et répondeur lors de crises suivantes.

Rien ne permet de prédire la réponse d'un triptan donné à un patient donné. Mais il est recommandé de tester un triptan sur au moins trois crises avant de conclure à son inefficacité. Le médecin pourra alors choisir de tester un autre triptan, si cette classe est bien tolérée par le patient.

Enfin le dosage et la voie galénique doivent être adaptés à chaque patient. En présence de nausées ou de vomissements, il est nécessaire d'utiliser les formes per nasales ou injectables. Le sumatriptan par voie injectable est à réserver dans les crises sévères.

Tout comme les autres molécules, les triptans peuvent induire des céphalées par abus médicamenteux. Il est donc recommandé de les utiliser au maximum deux jours par semaine.

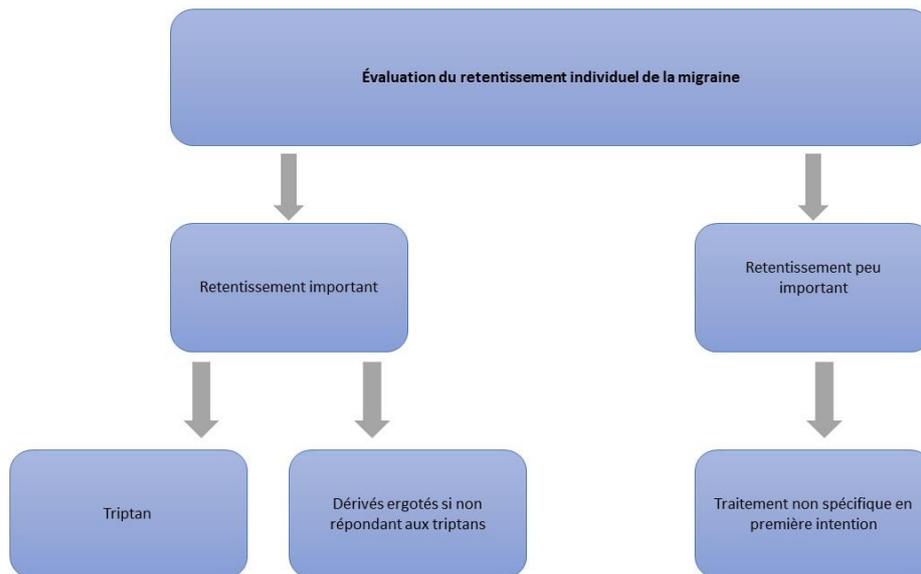
### 2.2.3) Stratégie thérapeutique

Le but du traitement de crise est de faire disparaître la crise dans les 2 heures et d'empêcher l'apparition d'une nouvelle crise dans les 24 heures.

Aucun traitement n'a fait preuve d'efficacité dans la réduction de l'aura migraineuse. Les triptans sont inefficaces pour prévenir la céphalée s'ils sont pris au moment de l'aura. Dans ces cas-là, il est recommandé de prendre un AINS pendant l'aura et d'attendre le début de la crise pour prendre le triptan (96).

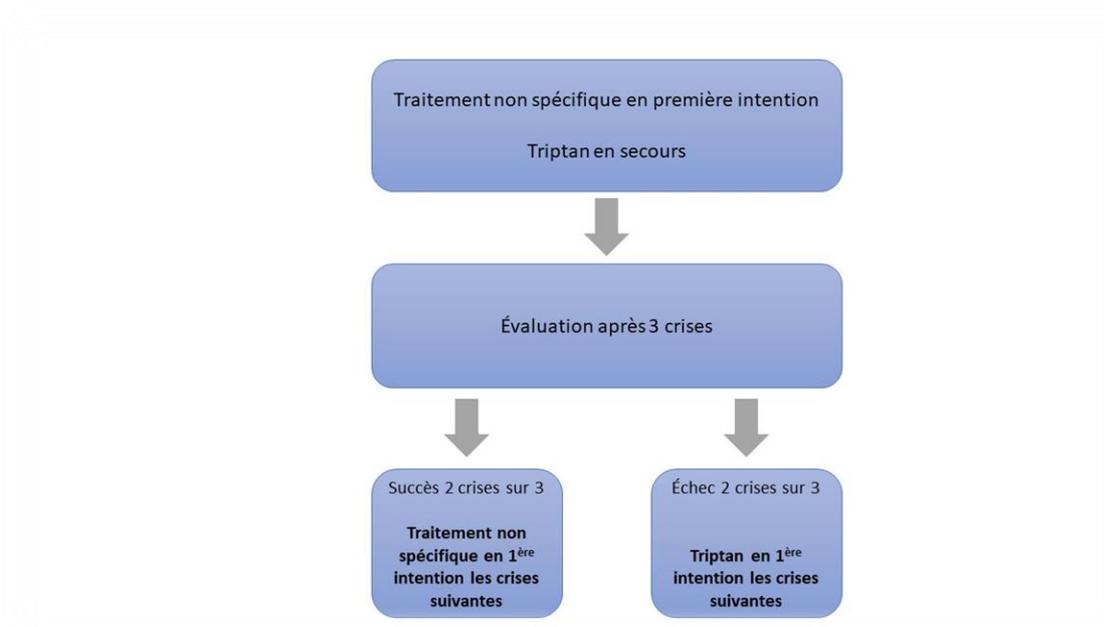
Deux stratégies thérapeutiques s'opposent : (97 ;96)

- « La stratégie stratifiée » : qui permet d'adapter le traitement en fonction de l'impact de la migraine sur la vie personnelle et professionnelle du patient. Le retentissement individuel peut être évalué avec les échelles MIDAS et HIT-6. (Figure 10)

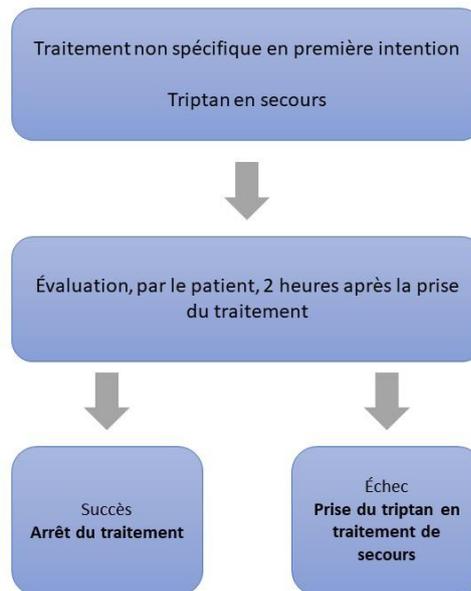


**Figure 10 : stratégie stratifiée de la prise en charge de la migraine**

- « La stratégie pas à pas » : c'est la stratégie retenue par les recommandations de l'ANAES dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine. Elle permet d'adapter le traitement de crise en crise, ou au sein de la même crise. (Figure 11 et 12)



**Figure 11 : Prise en charge de « crise en crise »**



**Figure 12 : prise en charge au sein de la crise**

Pour conclure, il est indispensable que chaque patient trouve quels traitements sont les plus efficaces pour lui, afin de limiter autant que possible les prises médicamenteuses.

Les différents professionnels de Santé doivent aussi fortement recommander au patient de tenir un agenda des crises, avec le nombre, l'intensité des crises mais aussi les traitements consommés. L'agenda permet au praticien d'évaluer :

- L'efficacité des molécules utilisées.
- Détecter un potentiel abus médicamenteux, susceptible d'engendrer une transformation de la céphalée migraineuse en céphalée par abus médicamenteux.

### 2.3) Les Traitements de fond

Les recommandations de l'ANAES classent les traitements de fond en fonction de leur efficacité :

- Efficacité démontrée : valproate et di valproate de sodium, le métoprolol, le propranolol, le topiramate.

- Efficacité probable : amitriptyline, aténolol, candésartan, flunarizine, méthysergide, naproxéne sodique, nébivolol, oxétorone, pizotifène, timolol, venlafaxine
- Efficacité douteuse : dihydroergotamine, vérapamil, gabapentine.

Une méta-analyse réalisée en 2013, compare l'efficacité de 59 molécules issues de 14 classes thérapeutiques. Le topiramate, le divalproate, les bêtabloquants, le captopril, le lisinopril, et le candesartan ont montré leur supériorité par rapport au placebo en réduisant le nombre de crise de moitié chez 400 patients sur 1000. Les antiépileptiques sont la classe médicamenteuse qui entraîne le plus d'effets indésirables contribuant à l'arrêt du traitement (98).

A ce jour, six molécules ont l'AMM dans le traitement de fond de la migraine en France :

- Le propranolol,
- Le métoprolol,
- Le topiramate,
- L'oxétorone,
- Le pizotifène,
- La flunarizine.

Les contre-indications et la balance bénéfique/risque vont aussi conditionner le choix du traitement prophylactique.

Nous parlerons ici uniquement des molécules ayant une AMM ou ayant une efficacité démontrée ou probable.

### 2.3.1) Les bêta bloquants

Le métoprolol et le propranolol sont les deux seuls bêtabloquants à avoir obtenu l'AMM dans le traitement prophylactique de la migraine. L'aténolol, le bisoprolol, le nadolol, le timolol ont aussi prouvé leur efficacité mais n'ont pas d'AMM (99). Quelques cas d'aggravation des auras migraineuses ont été signalés avec les bêtabloquants. Leur meilleure indication reste la migraine sans aura, chez un sujet stressé ou à tendance hypertensive.

Aucune des molécules n'a prouvé sa supériorité. Un patient peut être sensible à un bêtabloquant et pas à un autre.

Le mécanisme d'action de ces molécules n'est encore que partiellement élucidé. La lipophilie et l'absence d'activité agoniste partielle seraient des éléments déterminants dans leur action contre la migraine.

Le traitement est débuté à la posologie minimale. Elle sera augmentée de manière progressive tout en tenant compte des effets indésirables et de l'efficacité. Le métoprolol est débuté à la posologie de 50 mg. Le propranolol est instauré à 10 ou 20 mg.

Les contre-indications à relever sont : un asthme, un bloc auriculo-ventriculaire, une bradycardie, une insuffisance cardiaque, un syndrome de Raynaud.

### 2.3.2) Les antiépileptiques

Seul le topiramate à L'AMM dans cette indication. Le valproate est aussi utilisé, ayant prouvé son efficacité. Les autres antiépileptiques (gabapentine, lamotrigine) ont une efficacité contestable.

L'hyperexcitabilité corticale retrouvée chez les migraineux justifie leur utilisation dans cette indication-là.

Un grand nombre d'études a prouvé l'efficacité du topiramate dans la prévention de la crise migraineuse. On peut citer :

- En 2004, une étude a comparé l'efficacité du topiramate 100mg contre placebo. 117 patients ont reçu un placebo et 128 le topiramate 100mg. Le gain du topiramate par rapport au placebo a été une réduction de 1.2 périodes de crises par mois (100).

- Une autre étude en 2004 a comparé le topiramate contre un placebo. Le topiramate a permis un gain thérapeutique de 1 crise par mois (101).

Le valproate a aussi démontré son efficacité. En 2004, une étude a suivi sur 24 semaines, 64 patients avec des céphalées migraineuses. Un groupe a été traité par du topiramate 50mg. L'autre groupe avec du valproate de sodium à 400mg.

Les deux molécules se sont révélées d'une efficacité similaire, et d'une sécurité d'utilisation comparable.

Le valproate de sodium est utilisé à la posologie de 500 à 1500mg par jour. Les effets secondaires principaux relevés sont des nausées, une somnolence, une prise de poids, des tremblements. La grossesse est contre-indiquée.

Le topiramate est débuté à la posologie de 25mg puis augmenté progressivement à la posologie de 100mg par jour en deux prises. Il peut entraîner des paresthésies, des troubles cognitifs, une asthénie, des vertiges.

### 2.3.3) Les anti sérotoninergiques

Le pizotifène est le seul de cette classe pharmacologique à avoir une AMM. L'oxétorone a aussi démontré son efficacité. Le méthysergide s'est vu retiré de la commercialisation en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

Le pizotifène est débuté à la posologie de 0.5mg par jour pendant une semaine puis 0.5mg trois fois par jour. Dans des cas rebelles la dose peut être augmentée à 3mg par jour. La présence d'un glaucome par fermeture de l'angle ou d'un adénome prostatique contre-indiquent son utilisation.

L'oxétorone est débuté à 60 mg par jour et peut être augmenté jusqu'à 120 mg en une ou deux prises. Une hyperprolactinémie et la galactosémie congénitale sont des contre-indications.

### 2.3.4) Les antagonistes calciques

Le flunarizine a montré une efficacité supérieure au placebo et similaire au propranolol, au métoprolol, au pizotifène (98). C'est le seul de sa classe thérapeutique à avoir une AMM ; le vérapamil a une efficacité plus discutable.

Le flunarizine a une action vasodilatatrice sur les artères cérébrales et un effet cytoprotecteur sur la libération excessive des ions calcium durant l'ischémie cérébrale.

C'est un traitement de seconde intention, utilisé à la posologie de 5 à 10 mg par jour.

### 2.3.5) Les antidépresseurs

L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique. Il est utilisé hors AMM dans le traitement de fond de la migraine. Il s'est révélé aussi efficace que le topiramate dans une étude de 26 semaines, incluant 331 patients (102).

Il est utilisé à une posologie de 10 à 50 mg par jour.

### 2.3.6) stratégie thérapeutique du traitement de fond (21 ; 33 ;97)

Les traitements prophylactiques sont destinés au patient dont la fréquence ou l'intensité des crises ont un retentissement trop important sur sa vie personnelle et socio-professionnelle. Ils doivent être considérés quand le patient souffre d'au moins quatre crises par mois et/ou chez un patient ayant un score HIT 6 de 55/78, et évalué à un grade 3 ou 4 selon l'échelle MIDAS. (Voir partie 1 et annexe 1 et 2).

Les traitements prophylactiques peuvent aussi diminuer l'intensité des crises et améliorer la réponse aux traitements. Il peut être intéressant de les prescrire chez des patients ayant peu de crises, mais sévères, et réfractaires aux traitements.

Ils ont aussi pour objectif de prévenir les céphalées par abus médicamenteux. Ils doivent être réfléchis dès qu'un patient consomme les traitements de crises plus de deux jours par semaine, et ceux pendant au moins trois mois.

Les bêtabloquants (propranolol et métoprolol) sont à privilégier en première intention. En cas de contre-indication le praticien va choisir le traitement en fonction de l'existence d'une AMM, de la sévérité de la migraine, des effets indésirables ou des contre-indications. Le valproate de sodium est à proscrire chez la femme enceinte ou en âge de procréer en raison des effets tératogènes.

La mise en place d'un traitement prophylactique se fait en monothérapie, à la plus faible dose possible. Les doses seront augmentées progressivement tout en tenant compte des effets indésirables jusqu'à obtenir la posologie optimale.

Le traitement doit être poursuivi au moins trois mois avant de juger de son efficacité. Il sera jugé efficace, si on obtient une diminution de la fréquence des crises de l'ordre de 50%. La diminution de la consommation des traitements aigus et de l'intensité des crises est aussi à relever.

En cas d'échec le praticien peut :

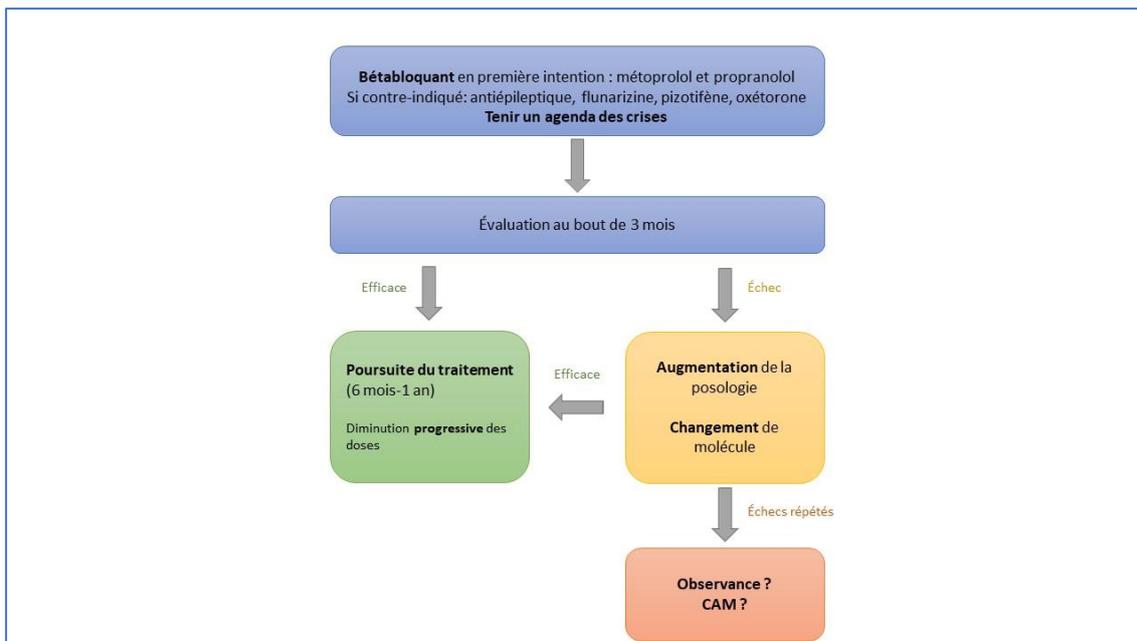
- Augmenter la posologie du traitement initial, si ce dernier est bien toléré, jusqu'à une balance bénéfice/risque défavorable.
- Changer de traitement en tenant compte du patient, des contre-indications, des comorbidités.

Il est aussi possible d'associer deux traitements prophylactiques à la dose la plus faible possible. Ceci dans le but de réduire les effets indésirables respectifs de chaque molécule.

La tenue d'un agenda par le patient est le moyen le plus simple d'apprécier l'efficacité du traitement prophylactique. Il permet d'évaluer concrètement une baisse du nombre et/ou de l'intensité des crises.

L'arrêt du traitement se fait après 6 mois à un an, une fois que la céphalée est bien contrôlée. Il se fait de manière progressive et pourra être repris si la fréquence des migraines augmente à nouveau.

Des échecs répétés doivent faire craindre un défaut d'observance ou une céphalée par abus médicamenteux. Ce type de céphalée est résistante au traitement de fond. Le seul moyen efficace pour la traiter, est le sevrage de l'abus médicamenteux. Nous y reviendrons plus en détail dans la partie : prise en charge des CAM. (Figure 13)



**Figure 13 : stratégie thérapeutique du traitement de fond**

### 3) Prise en charge de la céphalée de tension

#### 3.1) Principes généraux

Les individus souffrant de ce type de céphalée sont moins à risque de développer une CAM que les migraineux. Mais c'est aussi la plus fréquente des céphalées ; il est nécessaire de ne pas la négliger.

Toutefois, il est indispensable de dissocier les céphalées de tension épisodiques, fréquentes et chroniques. La forme épisodique, par son intensité et sa fréquence, a un impact très limité sur la vie du patient. La prise d'un antalgique spécifique suffit en général à soulager la crise. L'apparition d'une céphalée par abus médicamenteux est donc peu probable.

Les patients souffrant de céphalées de tension fréquentes et surtout chroniques sont beaucoup plus à risque de développer une CAM. Tout comme les migraineux, la tenue d'un agenda paraît indispensable pour détecter une surutilisation des traitements symptomatiques.

La stratégie thérapeutique, dans ses grandes lignes, est finalement assez similaire à la migraine.

Le premier point reste la confirmation du diagnostic par le praticien (voir partie 1). En effet les traitements spécifiques de la crise de migraine, les triptans et les dérivés ergotés, sont inefficaces dans les céphalées de tension (103).

Un patient peut souffrir à la fois de céphalée de tension et de migraine. Il devra réserver les traitements spécifiques pour les migraines et utiliser des antalgiques non spécifiques pour la céphalée de tension. Cette démarche repose sur le fait que le patient sait de lui-même identifier de quel type de céphalée il est en train de souffrir.

Evaluer le retentissement de la céphalée sur la vie du patient va conditionner en grande partie la stratégie thérapeutique à mettre en place. Un impact important va guider le médecin à débiter un traitement de fond.

Enfin, tout comme la migraine, il faut rechercher toute comorbidité anxiodépressive associée qui pourra nécessiter une approche plus globale.

Chez certains patients, la céphalée de tension peut être liée, en partie, à une tension musculaire anormale de certains muscles du cou et des muscles masticateurs. C'est un élément à rechercher qui peut conduire à de la physiothérapie. Des massages, ainsi qu'un travail postural peut permettre une amélioration notable chez ces patients-là.

La prise en charge des céphalées de tension repose sur le traitement aigu de la céphalée. Tous les patients souffrant de ce type de céphalée sont concernés par ces traitements. Dans un second temps, et chez les personnes souffrant des formes fréquentes et chroniques, il faudra réfléchir à installer un traitement prophylactique.

### 3.2) Les traitements de crise

Ils sont identiques qu'il s'agisse d'une céphalée de tension épisodique, fréquente ou chronique. Ils comprennent les AINS et le paracétamol.

Les molécules ayant un effet psychotrope comme les opioïdes et la caféine sont à éviter. Ils peuvent favoriser l'abus médicamenteux et la transformation de la

céphalée de tension. Les opioïdes n'ont d'ailleurs, pas démontré d'efficacité dans les traitements de la céphalée de tension. (21)

Les myorelaxants n'ont pas prouvé une efficacité dans les céphalées de tension. Ils ne peuvent être recommandés (104).

### 3.2.1) Le paracétamol

Il s'est révélé plus efficace que le placebo dans la plupart des études. Nous pouvons citer une méta-analyse, datant de 2016, qui conclue à une efficacité modérée du paracétamol à 500 et 1000 mg dans le soulagement des céphalées de tension fréquentes à épisodiques (105).

D'autres études révèlent néanmoins une efficacité plus mitigée du paracétamol, voire inférieure au AINS.

Une autre étude a comparé le paracétamol et le naproxène et a révélé une efficacité similaire (106).

### 3.2.2) Les AINS et l'aspirine

L'aspirine a montré des résultats comparables au paracétamol et supérieur au placebo dans le traitement aigu de la céphalée de tension (107).

Les autres AINS : l'ibuprofène, le naproxène et le kétoprofène se montrent d'une efficacité comparable entre eux mais supérieure au paracétamol et à l'aspirine (108).

L'ibuprofène possède la meilleure marge thérapeutique. Le naproxène et le kétoprofène multiplient respectivement par 9 et 24 le risque digestif. (21)

### 3.2.3) Les combinaisons d'analgésiques

Plusieurs études ont montré la supériorité de l'association de la caféine avec le paracétamol, l'aspirine, et l'ibuprofène.

Des auteurs ont comparé le paracétamol seul, le paracétamol associé à de la caféine et un placebo a révélé une supériorité de l'association caféine et paracétamol. Cette association a néanmoins provoqué plus d'effets indésirables digestifs, de vertiges et d'anxiété. La caféine est une substance psychoactive susceptible de favoriser les abus médicamenteux. Elle est donc à proscrire dans cette indication. (109)

### 3.2) Les traitements de fond de la céphalée de tension (110)

Comme nous l'avons vu précédemment les traitements de crises sont identiques quelque que soit la fréquence des céphalées de tension. En revanche les traitements prophylactiques doivent être réservés aux personnes souffrant de céphalées fréquentes à chroniques, altérant de manière importante la vie quotidienne du patient. Il est aussi intéressant de considérer un tel traitement chez un patient exposé à un abus médicamenteux.

Le traitement prophylactique repose essentiellement sur les antidépresseurs tricycliques. Peu d'études ont été réalisées et certaines ne montrent pas une efficacité supérieure au placebo.

Le mécanisme d'action n'est encore que partiellement élucidé. Il semblerait que l'effet antalgique soit lié à une inhibition de la recapture des monoamines et un antagonisme des récepteurs NMDA.

L'amitriptyline est l'antidépresseur tricyclique le mieux évalué dans cette indication. Deux études ont montré que l'amitriptyline à la posologie de 75 mg par jour réduit l'indice des céphalées (fréquence \* intensité) de 30 % sur une durée de six mois. (111 ;112)

L'amitriptyline est débuté à la posologie de 10 à 25 mg, puis augmentée progressivement jusqu'à 50 ou 75 mg. Une fois l'effet thérapeutique jugé satisfaisant, le traitement est poursuivi 6 à 12 mois. Une diminution progressive de 25% toutes les semaines est ensuite mise en place.

C'est un médicament pouvant entraîner de multiples effets indésirables comme une prise de poids, une somnolence, un ralentissement du transit.

Les autres antidépresseurs tricycliques n'ont fait l'objet que peu d'études sérieuses et ne peuvent être conseillés.

Une étude plus récente suggère que la venlafaxine pourrait être une molécule intéressante dans la prise en charge de ces céphalées (113).

#### 4) Méthodes non pharmacologiques (21)

Les approches non pharmacologiques devraient être envisagées chez tous les patients souffrant de céphalée primaire. Elles peuvent ne pas être suffisantes pour tous les individus, mais sont intéressantes pour limiter la consommation médicamenteuse.

Certaines méthodes comme le biofeedback, la relaxation, les thérapies de gestion de stress ont fait preuve d'efficacité et peuvent être envisagées.

##### 4.1) La relaxation

Elle va permettre au patient de reconnaître et de contrôler les tensions survenant dans son quotidien (114)

Pour les migraineux comme pour les individus souffrant de céphalée de tension, la relaxation peut avoir trois intérêts :

- Le relâchement des tensions musculaires et amélioration de composante douloureuse liée à ces tensions.
- Contrôle des réactions anxieuses liés à l'apparition des crises.
- Acquérir un sentiment de maîtrise sur les crises.

##### 4.2) Le biofeedback (rétrocontrôle)

Il est souvent associé aux techniques de relaxation et permet à un patient d'observer la modification de certaines variables physiologiques comme la température, le pouls, une activité ou une tension musculaire. Un appareil enregistre ces variables et les transforme à un signal auditif, ou visuel. Le patient va pouvoir petit à petit développer la capacité d'autoréguler une fonction physiologique (114).

#### 4.3) Les thérapies de gestion de stress

Comme nous l'avons vu précédemment il est important de chercher chez un patient souffrant de céphalée de tension ou de migraines, des comorbidités psychiatriques.

Ces techniques ont pour but d'identifier les facteurs ou les situations déclenchants qui peuvent amener une crise, d'apprendre à les éviter, à se détendre devant une crise ou une situation angoissante, mais aussi à ne pas se traiter par anticipation. Ce dernier point est primordial dans la prévention des CAM (110).

#### 4.4) Acupuncture

Les résultats sont plus contrastés avec l'acupuncture. Il est réellement difficile de conclure à son efficacité dans le traitement de la migraine et des céphalées de tension (110).

#### 4.5) Efficacité de ces traitements

Des méta-analyses concluent que ces différentes méthodes, sans distinction particulière permettent de réduire la fréquence des céphalées de 37 à 50 % (115).

Une étude réalisée en 2011, a comparé l'efficacité de l'amitriptyline seul, des thérapies de gestion de stress et l'association des deux face à un placebo. L'association des deux s'est révélée la plus efficace avec une réduction de l'indice de céphalée (fréquence\*intensité) de 30%. (21)

## Chapitre 2 : Prise en charge des céphalées par abus médicamenteux (75)

Les personnes souffrant de céphalée par abus médicamenteux deviennent beaucoup moins réactives aux traitements de crises mais aussi aux traitements de fond.

Par définition, le traitement des céphalées par abus médicamenteux repose sur l'arrêt de l'abus médicamenteux. Le sevrage est la première mesure thérapeutique à mettre en place comme le suggère les recommandations sur la démarche diagnostique générale devant une céphalée chronique quotidienne. Comme toute mesure thérapeutique, l'information du patient est primordiale.

### 1) Avant le sevrage

Il est nécessaire de confirmer le diagnostic de la CAM avant de débiter tout sevrage. Comme nous l'avons écrit précédemment, la tenue d'un agenda des crises reste le moyen le plus simple d'identifier une surconsommation médicamenteuse.

D'autres évaluations sont nécessaires avant de débiter le traitement :

- Une évaluation des comorbidités psychiatriques.
- Une évaluation du retentissement de la pathologie sur le plan familial, social et professionnel.
- Quels sont les médicaments surconsommés et leurs quantités.

Une fois le diagnostic posé, le praticien devra informer son patient sur sa pathologie et sur le fait que l'abus médicamenteux aggrave sa céphalée initiale.

Le sevrage doit lui aussi être expliqué avec ses inconvénients et ses bénéfices. La principale complication du sevrage reste l'apparition de céphalée de rebond. En revanche, une fois le sevrage réussi, on note une diminution de la fréquence et de l'intensité des céphalées. La céphalée initiale peut réapparaître mais celle-ci redevient sensible aux traitements prophylactiques.

### 2) Les modalités de sevrage

Il n'existe pas encore assez de donnée pour proposer un sevrage particulier. Les modalités de sevrage peuvent varier d'une équipe à une autre, d'un pays à un autre. Aucune étude n'a comparé un sevrage progressif à un sevrage brutal. Le sevrage peut être réalisé en milieu hospitalier ou en ambulatoire, mais aucune des deux méthodes n'a montré une supériorité (116).

En pratique le sevrage est le plus souvent réalisé en ambulatoire. Certains facteurs aggravants peuvent conduire à une hospitalisation.

Une des principales complications du sevrage, surtout quand il est brutal, est l'apparition de céphalées de rebond. Ces céphalées varient selon le ou les médicaments impliqués dans l'abus. Elles sont précoces et peu intenses en cas d'abus de triptan mais tardives et plus intenses en cas d'abus d'opioïde. Dans tous les cas, elles peuvent durer de 2 à 10 jours. Elles peuvent être associées à des troubles digestifs comme des nausées et des vomissements. Elles peuvent aussi accroître l'anxiété et l'agressivité du patient.

### 2.1) Sevrage médicamenteux en ambulatoire

Il peut être proposé chez un patient si :

- L'abus médicamenteux ne concerne qu'un seul médicament sans effet psychoactif (caféine, opioïdes) et il est récent
- Les comorbidités anxiodépressives ne sont pas trop importantes.
- Le patient évolue dans un environnement social et familial favorable.
- Grande motivation du patient.
- Si la céphalée initiale est une migraine, car de meilleur pronostic.

Le sevrage peut être progressif avec une réduction des traitements de crise de 10% ou brutal. Les modalités sont adaptées individuellement en fonction du patient, de la molécule concernée, de son mode de vie. Il est le plus souvent progressif.

Le sevrage débute quelques semaines après la mise en place d'un traitement prophylactique. En 2004, l'ANAES recommandait l'amitriptyline comme le traitement de référence dans cette indication (87). Depuis, d'autres molécules ont montré leur efficacité et notamment le topiramate.

Exemple de protocole ambulatoire :

Le traitement prophylactique est l'amitriptyline débuté 4 quatre semaines avant le sevrage. La posologie initiale est de 10 mg par jour et augmentée de 5 mg par jour jusqu'à 30-75mg par jour. Le topiramate peut être proposé en seconde intention à la posologie de 100 mg.

Les céphalées de rebond sont traitées par du kétoprofène 100 mg. Les nausées et les vomissements peuvent être traités par de la dompéridone à 30 et 60 mg par jour.

## 2.2 Sevrage en milieu hospitalier

Il est proposé plus rarement que le sevrage ambulatoire mais peut être intéressant dans certaines situations :

- Quand l'abus médicamenteux concerne plusieurs médicaments et notamment des substances psychoactives.
- Une dépendance comportementale est associée à la CAM.
- Un risque iatrogénique lié à l'abus.
- Quand l'abus médicamenteux est ancien.
- Devant des comorbidités psychiatriques importantes.
- Il permet aussi de rompre avec le milieu de vie du patient
- Si la céphalée initiale est une céphalée de tension, de moins bon pronostic.

Le sevrage en milieu hospitalier est donc la modalité de choix dans les céphalées par abus d'opioïdes.

Le milieu hospitalier permet de réaliser un sevrage brutal, dès le premier jour d'hospitalisation. Cette modalité de sevrage entraîne cependant des céphalées de rebond importantes. L'équipe soignante doit avoir bénéficié d'une formation adéquate pour ne pas donner un traitement antalgique dès que le patient le réclame. Certains protocoles recommandent de respecter le sevrage autant que possible en ne donnant aucun médicament.

En France, un traitement prophylactique avec de l'amitriptyline par voie IV est aussi instauré. Lors d'une prise en charge hospitalière, le sevrage est réalisé dès que le traitement prophylactique est mis en place.

L'arrêt brutal de la consommation d'opioïdes peut entraîner un syndrome de sevrage. Le traitement prophylactique est alors accompagné d'une perfusion de clonidine à la posologie de 0.3 à 0.6 mg par jour.

#### Exemple de protocole hospitalier :

Une perfusion d'amitriptyline IV de 25 mg/j est mis en place. La posologie peut être augmentée par palier de 25mg jusqu'à atteindre une posologie de 100 à 150 mg/j.

Les céphalées de rebond sont traitées par du kétoprofène en IV à la posologie de 100mg. Dans certains cas l'abstention thérapeutique est privilégiée.

#### 2.3) Les mesures d'accompagnement non pharmacologique du sevrage

Elles sont indispensables que ce soit pour les personnes hospitalisées ou traitées en ambulatoire.

Elles reposent sur une démarche éducative qui doit faire comprendre le lien entre la prise excessive d'antalgique de crise et la céphalée par abus médicamenteux d'une part, mais aussi à limiter les prises anticipées de médicaments.

Les céphalées de rebond sont aussi fréquentes, notamment chez les patients réalisant un sevrage brutal. Toutes les mesures non pharmacologiques comme le biofeedback, la relaxation, les thérapies de gestion de stress ont fait leurs preuves et peuvent aider à soulager ces patients.

#### 2.4) Résultats et pronostic du sevrage

Deux conclusions se présentent une fois le sevrage terminé :

- Si on note la disparition des céphalées chroniques quotidiennes (CCQ) deux mois après le sevrage, le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux est confirmé
- Si les CCQ persistent deux mois après le sevrage, le diagnostic de migraine chronique est posé. L'abus médicamenteux est ici la conséquence et non la cause de la CCQ.

Chez les patients souffrant de CAM, le sevrage offre des résultats excellents surtout dans les semaines qui suivent. Les céphalées quotidiennes retournent sur un mode épisodique. D'autre part, elles deviennent également plus sensibles aux traitements prophylactiques et de crises.

Les rechutes sont néanmoins fréquentes et peuvent atteindre 50% dans les mois à venir. Elles ne dépendent pas du protocole utilisé (117).

Les rechutes surviennent majoritairement chez les personnes ayant :

- Un abus avec de multiples molécules et notamment des opioïdes
- Une consommation d'autres substances psychoactives
- Une céphalée de tension comme céphalée initiale
- Des comorbidités anxiodépressives importantes.

Au contraire, un abus de triptan ou d'AINS, une migraine comme céphalée primaire et peu de comorbidités, offrent un meilleur pronostic (118).

Il est donc important d'offrir au patient un suivi régulier pendant au moins la première année. Le traitement prophylactique doit être maintenu s'il est bien toléré. Un nouveau traitement pourra être proposé en cas de mauvaise tolérance selon les modalités de la prise en charge de la migraine que nous en avons vu en début de cette partie.

La nécessité de tenir un agenda avec les céphalées et les médicaments consommés est aussi indispensable et permet d'une part d'évaluer l'efficacité du sevrage et d'autre part de détecter une potentielle rechute.

## Chapitre 3 : Rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien est un acteur privilégié dans l'éducation thérapeutique du patient. Du fait de sa disponibilité et de sa proximité. Il est souvent le premier professionnel de santé consulté par un individu.

Il a aussi une connaissance globale de son patient. Il sait quels sont ses antécédents, les traitements qu'il prend, s'il est observant. Il connaît aussi le milieu familial et socio-économique dans lequel il évolue.

Comme tout professionnel de santé, il est tenu au secret médical.

Il a donc un rôle important à jouer dans la prévention primaire, l'information et l'orientation des patients à risques, ou souffrant de céphalées par abus médicamenteux.

### 1) Conseils et automédication

Nous l'avons vu précédemment, l'automédication est très fréquente chez les patients présentant une CAM. Certains médicaments de crises, comme le paracétamol, l'aspirine ou encore l'ibuprofène ne nécessitent pas de prescription médicale. Ils peuvent donc être achetés spontanément par un patient céphalalgique. Les spécialités à base de codéine sont maintenant inscrites sur la liste des médicaments nécessitant une prescription depuis juillet 2017.

Devant cette situation, chaque délivrance d'antalgique en libre accès doit s'accompagner de conseils et de questions. Un patient se plaignant de céphalées régulières, ayant régulièrement recours à l'automédication, doit être réorienté vers son généraliste. Ce dernier jugera nécessaire ou pas la mise en place d'une stratégie thérapeutique avec des médicaments spécifiques voire un traitement prophylactique.

Le pharmacien doit aussi expliquer que la surconsommation de médicaments de crises risque d'aggraver sa céphalée initiale. D'autres part il doit fortement conseiller à son patient de tenir un agenda des crises (Annexe7), et de le présenter à son médecin lors d'une consultation ultérieure.

L'officinal peut aussi prodiguer des conseils basiques et des règles hygiéno-diététiques simples qui peuvent atténuer la céphalée, et limiter le recours à des médicaments :

- Eviter les changements de rythme
- Dormir suffisamment
- Avoir une alimentation équilibrée, éviter de manger trop gras et trop sucré.
- Pratiquer une activité sportive
- Faire attention aux excitants comme l'alcool, le tabac, le café.
- Limiter l'exposition aux facteurs déclenchants.

## 2) Analyse et délivrance d'une prescription médicale

Le pharmacien d'officine doit aider le patient à bien comprendre sa pathologie et de l'informer du bon usage du médicament. Il le soutient et l'aide à respecter une bonne observance.

Il doit veiller à ce que le patient comprenne son ordonnance, les plans de prise de son traitement et respecte les posologies. Tout cela permet une prise en charge optimale.

Les traitements de crise doivent être pris le plus tôt possible. Les triptans ne doivent pas être pris au moment de l'aura, mais juste après la fin de celle-ci. Il faut aussi rassurer le patient sur le fait qu'il existe 7 triptans disponibles sur le marché et qu'il faut parfois un peu de temps pour trouver le bon protocole et les bonnes molécules.

Il est aussi nécessaire de lui rappeler qu'il doit garder les traitements spécifiques pour les céphalées migraineuses. Les céphalées de tension sont traitées avec des antalgiques non spécifiques.

Enfin, si le patient n'est pas soulagé dans les deux heures, il faut l'encourager à consulter son médecin pour une réévaluation de son traitement, la finalité étant de trouver le traitement optimal, tout en limitant les prises médicamenteuses.

Le traitement de fond fait parfois l'objet d'une mauvaise observance car il peut être mal compris par le patient. Il est complémentaire des traitements de crise. Dès son instauration, il faut prendre du temps pour expliquer que ces traitements vont diminuer l'intensité et ou la fréquence des crises, tout en précisant qu'ils ne sont pas efficaces immédiatement. L'efficacité n'est évaluée qu'au bout de 3 mois. Le médecin pourra en conséquence adapter le traitement soit en augmentant les doses, soit en changeant de molécule.

Le pharmacien doit être vigilant lors de la délivrance d'opioïdes. Comme nous l'avons vu tout au long de notre exposé, ces molécules n'ont aucune place dans la prise en charge thérapeutique d'un patient céphalalgique. Pour conclure, l'agenda des crises est un outil clé, facile d'utilisation, pour évaluer l'efficacité d'un protocole thérapeutique tout en détectant un potentiel abus médicamenteux (annexe 7).

## CONCLUSION

Les recommandations de prise en charge pharmacologique des crises de céphalées/migraines ont récemment évolué sur la base des données cliniques et pharmaco-épidémiologiques d'efficacité des médicaments utilisés et de leurs risques d'effets indésirables. Il apparaît ainsi que les antalgiques opioïdes ne devraient plus être utilisés dans cette indication. De plus, le bon usage des médicaments des crises de céphalées/migraines est essentiel pour prévenir les céphalées par abus médicamenteux. Par conséquent, que ce soit dans le cadre d'une automédication ou d'un traitement prescrit par le médecin, le pharmacien d'officine a un rôle essentiel de conseil de bon usage de ces médicaments pour prévenir les céphalées par abus médicamenteux.

Enfin, le pharmacien devrait également conseiller aux patients le remplissage de l'agenda des crises de céphalées/migraines. Cet agenda représente en effet un outil clé, facile d'utilisation pour évaluer l'efficacité de leur traitement tout en détectant un potentiel abus médicamenteux (annexe 7).

# BIBLIOGRAPHIE

## **PARTIE 1 : Généralités sur les céphalées, migraines et céphalées de tension**

- (1) RASMUSSEN BK, JENSEN R, SCHROD M, et all  
Epidemiology of headache in general population : a prevalence study.  
Journal of clinical epidemiology, 1991, volume 44, n° 11, p 1147 – 1157
- (2) Site internet de l'OMS  
Aide-Mémoire n°277.  
Adresse internet : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/fr/>
- (3) J STEINER, J STOVNER, L BIRBECK,  
Migraine : the seventh disabler  
The Journal of Headache and Pain, 2013, volume 14
- (4) LUCAS C, GERAUD G, VALADE D, et all  
Recognition and therapeutic management of migraine in 2004 in France : Results of FRAMIG 3, a french nationwide population based survey.  
Headache, may 2006, p 715-725
- (5) S ROOBINS M, B LIPTON R  
The epidemiology of primary headache disorders.  
Seminars in neurology, 2010, volume 30, n° 2, p 107-119.
- (6) FAYYAZ A, RAJSRINIVAS P, MODAR K.  
Chronic daily headaches.  
Annals of Indian Academy of Neurology. 2012, volume 15, supplément : p :40 - 50.
- (7) KERNICK D, MATHARU MS, GOADSBY PJ  
Cluster headache in primary care : unmissable, underdiagnosed and undertreated.  
The British Journal of General Practice, 2006, volume 56, p 486-487.
- (8) ANDLIN-SOBOCKI P, JÖNSSON B, WITTCHEN H-U et all  
Costs of Disorders of the Brain in Europe.  
European Journal of Neurology, Juin 2005, volume 12, supplément 1, p 1 - 27
- (9) STOVNER LJ, HAGEN K, JENSEN R et all  
The global burden of headache : a documentation of headache prevalence and disability worldwide.  
Cephalalgia, 2007, volume 27, n°3, p 193-210
- (10) GERAUD Gilles, NELLY Fabre  
Guide pratique des migraines et céphalées.  
Paris : MMI éditions, 2001, 412p
- (11) RADAT F, LANTERI-MINET M  
Evaluation de la migraine.  
La revue du praticien, Mars 2008, volume 58, p 616 – 623

- (12) LODER E, RIZZOLI P  
Tension-type headache.  
British medical journal, Janvier 2008, volume 336, p 88 - 92
- (13) LINDE M, GUSTAVSSON A, STOVNER L.J, et all  
The cost of headache disorders in Europe : the Eurolight project.  
European Journal of Neurology, Mai 2012, volume 19, n°5, p 703 - 711
- (14) RASMUSSEN BK, JENSEN R, OLESEN J  
Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services : a Danish population study.  
Journal of Epidemiology and community health, 1992, volume 12, p 443 – 446
- (15) Site internet de l'International Headache Society  
The International Classification of Headache Disorders 3rd edition  
Adresse internet : <https://www.ichd-3.org/>
- (16) INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY  
The international classification of Headache disorders, 3rd Edition beta version.  
Cephalgia, 2013, volume 33, n°9, p 629 – 808
- (17) BOUSSER M-G, DUCROS A, MASSIOU H  
Migraine et céphalées, volume 2 : généralités, situations particulières.  
Rueil-Malmaison : DOIN, 2006. 184p. (collection : Traité de Neurologie)
- (18) BRUDON F, MICK G  
Les céphalées en pratiques quotidiennes.  
Edition John Libbey, 2009. 126p (collection : Douleurs en pratique quotidienne)
- (19) Site Internet de la Société Française d'Etudes des migraines et des céphalées.  
Adresse Internet : <http://sfemc.fr/>
- (20) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)  
Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques.  
Tome 1 : Prise en charge diagnostique de la migraine et évaluation du handicap chez l'adulte et chez l'enfant.  
Recommandations pour la pratique clinique, octobre 2002.
- (21) GERAUD G, FABRE Nelly, LANTERI-MINET Michel, et all  
Les céphalées en 30 leçons. 2<sup>ème</sup> éditions  
Issy les Moulineaux : Elsevier Masson, 2015. 498p.
- (22) VIANA M, SPRENGER T, ANDELOVA M, GOADSBY PJ  
The typical duration of migraine aura : a systematic review.  
Cephalgia, Mai 2013, volume 33, n°7, p 483 – 490
- (23) RUSSELL MB, OLESEN J. A  
A nosographic analysis of the migraine aura in a general population.  
Brain, Avril 1996, volume 119, partie 2, p 335 – 361
- (24) GERAUD G  
Physiopathologie de la migraine.  
Douleur et analgésie, Septembre 2010, volume 23, n°3, p 126 – 132
- (25) GOADSBY PJ  
Pathophysiology of Migraine.  
Annals of Indian Academy of Neurology, 2012, volume 15, suppl 1, p 15 - 22

- (26) DOUSSET V et BROCHET B  
Céphalées de tension.  
EMC Neurologie, 2005, p 1 - 6
- (27) BENDTSEN L, EVERS S, LINDE M  
EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force.  
European Journal of Neurology, 2010, volume 17, p 1318 - 1325

## **PARTIE 2 : LES CEPHALEES PAR ABUS MEDICAMENTEUX**

- (28) DIENER HC, LIMMROTH V  
Medication-overuse headache : a worldwide problem.  
The Lancet Neurology, Aout 2004, volume 3, p 475 – 483
- (29) PETERS GA, HORTON BT  
Headache : with special reference to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects.  
Mayo Clin Proc, 1951, volume 26, p 153 – 161
- (30) PETERS GA, HORTON BT  
Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and management of withdrawal effect: report of 52 cases.  
Headache, 1963, volume 3, p 214 – 226
- (31) GOADSBY PJ, SPRENGER T  
Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine.  
The Lancet Neurology, volume 9, n°3, p 285 – 298.
- (32) SUN-EDELSTEIN C, BIGAL ME, RAPOPORT AM  
Chronic migraine and medication overuse headache : clarifying the current International Headache Society classification criteria.  
Cephalalgia, 2008, volume 29, p 445 – 452.
- (33) PAGELER L, SAVIDOU I, LIMMROTH V  
Medication-overuse Headache  
Current Pain and Headache, Décembre 2005, volume 9, n°6, p 430 – 435
- (34) EVERS S, MARZINIAK M  
Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache.  
The Lancet Neurology, Avril 2010, volume 9, n°4, p 391 – 401
- (35) DIENER HC, HOLLE D, SOLBACH K et al  
Medication overuse headache : risk factors, patho-physiology and management.  
Nature review neurology, Octobre 2016, volume 12, n°10, p 575 – 583
- (36) DYB G, HOLMEN TL, ZWART JA  
Analgesic overuse among adolescents with headache : the Head-HUNT-Youth Study.  
Neurology, Janvier 2006, volume 66, n°2, p 198 – 201
- (37) HERSHEY AD, LIPTON RB  
Adolescents get as well as they give: population perspectives on chronic daily headaches.  
Neurology, Janvier 2006, volume 66, n°2, p 160 – 161

- (38) LINDE M, GUSTAVSSOC A, STOVNER LJ et al.  
The cost of headache disorders in Europe : the Eurolight project.  
European Journal of neurology, Mai 2012, volume 19, n°5, p 703 – 711
- (39) TFELT-HANSEN PC, DIENER HC  
Why should American headache and migraine patients still be treated with butalbital-containing medicine.  
Headache, Avril 2012, volume 52, n°4, p 672 – 674
- (40) ALLENA M, KATSARAVA Z, NAPPI G, the COMOESTAS Consortium  
From drug-induced headache to medication overuse headache. A short epidemiological review, with a focus on Latin American countries.  
The Journal of Headache and Pain, Avril 2009, volume 10, n°2, p 71 – 76
- (41) MUNKSGAARD B PORRECA F  
Pathophysiology of Medication Overuse Headache : Current Status and Future Directions.  
Springer, 2015. 271p
- (42) MENG IAN D, LING Cao  
From Migraine To Chronic Daily Headache: The Biological Basis of Headache Transformation.  
Headache, Septembre 2007, volume 47, n°8, p 1251 – 1258
- (43) LANTERI-MINET M, DEMARQUAY G, et al  
Prise en charge d'une CCQ chez le migraineux : CAM et migraine chronique/ recommandation de la SFMEC ANLLF et SFETD.  
Revue neurologique, 2014, volume 170, p 162 – 176
- (44) BIGAL ME, LIPTON RB  
The differential diagnosis of chronic daily headaches : an algorithm based approach.  
The journal of headache and pain, Octobre 2007, volume 8, p 263 – 272
- (45) LANCE F, PARKES C, WILKINSON M  
Does analgesic abuse cause headaches de novo ?  
Headache, 1988, volume 28, p 61 – 62
- (46) DIENER H, DAHLÖF C  
Headache associated with chronic use of substances.  
The Headaches, 1999, 2<sup>ème</sup> édition, p 871 – 878
- (47) KRISTOFFERSEN, LUNDQVIST  
Medication-overuse headache : a review.  
Journal of pain research 2014, volume 7, p 367 - 378
- (48) WILKINSON SM, BECKER WJ, HEINE JA  
Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine.  
Headache, Mars 2001, volume, 43, p 303 – 309.
- (49) BAHRA A, WALSH M, MENON S et al  
Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics ?  
Headache, Mars 2003, volume 49, n°3, p 412 – 418
- (50) CEVOLI S, SANCISI E, GRIMALDI D  
Family history for chronic headache and drug ove-ruse as a risk factor for headache chronification.  
Headache, Mars 2009, volume 49, n°3, p 412 – 418.

- (51) KRISTOFFERSEN et LUNDQVIST  
Medication-overuse headache : epidemiology, diagnosis an treatment.  
Therapeutic Advances in drug safety, 2014, Volume 5, p 87 – 89
- (52) ATASOY HT, ATASOY N, UNAL AE et all  
Psychiatric comorbidity in medication overuse headache patients with pre-existing headache  
type of episodic tension-type headache.  
European Journal of Pain, Juin 2005, volume 9, n°3, p 285 – 291
- (53) CALABRESI P CUPINI LM  
Medication-overuse headache : similarities with drug addiction.  
Trends in Pharmacological Sciences, Février 2005, volume 26, n°2, p 62 – 68
- (54) VIRIDEAU Laure  
Les Céphalées Par Abus Médicamenteux, diagnostic et prévention en soins primaires - intérêt  
d'une brochure-patient d'information.  
61p  
Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, Toulouse 3, 2013
- (55) ANAES, service des recommandations professionnelles.  
CCQ Diagnostique, rôle de l'abus médicamenteux, prise en charge, recommandations pour la  
pratique clinique.  
Septembre 2004, 66p

### **PARTIE 3 : USAGE PROBLEMATIQUE DES OPIOIDES DANS LES CEPHALEES PRIMAIRES**

- (56) DELPORTE Pierre  
Opiacés et médecine : Revue de littérature historique de l'utilisation de l'opium et ses dérivés,  
à la naissance de l'addictologie et à l'apparition des traitements de substitution aux opiacés.  
79p  
Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, Lille 2, 2014
- (57) BEAULIEU P, CHAUVIN M, FLETCHER D  
Pharmacologie de la douleur.  
Montréal : Les Presses de l'Université de Montréal, 2005. 593p. (collection : santé et médecine).
- (58) PERT CB, SNYDER SH  
Opiate receptor: demonstration in nervous tissue.  
Science, Mars 1973, volume 179, p 1011 – 1014
- (59) MALDONADOA R  
Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues.  
Annales pharmaceutiques françaises, Janvier 2010, volume 68, p 3 – 11
- (60) AUDET N, ARCHER-LAHLOU É, RICHARD-LALONDE M  
Sélectivité fonctionnelle des ligands des récepteurs opiacés.  
Médecine/Sciences, Septembre 2010, volume 26, p 734 - 739

- (61) PERRUCHOUD C, ALBRECHT E, MORET V  
Manuel pratique d'algologie, Prise en charge de la douleur chronique.  
Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2017. 391p.
- (62) LE JEUNE C ; VITAL DURAND D  
DOROSZ, Guide pratique des médicaments, 34<sup>ème</sup> édition.  
Paris : MALOINE, 2015. 1906p
- (63) Site internet du VIDAL.  
Adresse : <https://www.vidal.fr/>
- (64) BIANCHI V, EL ANBASSI S  
Médicaments.  
Louvain-la-Neuve : de boeck, 2015. 195p. (collection : Prépa Pharma)
- (65) Meddispar : médicaments à dispensation particulière à l'officine.  
Adresse internet : <http://www.meddispar.fr/>
- (66) Communiqué de presse du ministère des Solidarités et de la Santé. 12 juillet 2017  
Adresse internet : <http://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/agnes-buzyn-decide-d-inscrire-la-codeine-et-d-autres-derivees-de-l-opium-a-la>
- (67) Arrêté du 12 juillet 2017 portant sur la modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses.  
JORF n°0165 du 16 juillet 2017 texte n° 5  
Adresse internet : [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
- (68) Commission des stupéfiants et psychotropes  
Retour sur la séance du 29 juin 2017 de la Commission des stupéfiants et psychotropes.  
Adresse internet : <http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes>
- (69) OMS  
Prise en charge de l'abus de substances psychoactives.  
Adresse internet : [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/definition1/fr/](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/)
- (70) Expertise collective INSERM  
Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances.  
Paris : Les éditions INSERM, septembre 2012. 579p
- (71) American Psychiatric Association  
DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5<sup>ème</sup> édition.  
Paris : Elsevier Masson, juin 2015. 1176p.
- (72) Collège National de pharmacologie médicale.  
Adresse internet : <https://pharmacomedicale.org>
- (73) LAW Y, HOM DS, LOH HH  
Opiate receptor down-regulation and desensitization in neuroblastoma X glioma NG108-15 hybrid cells are two separate cellular adaptation processes.  
Molecular Pharmacology, November 1983, volume 24, p 413 – 424
- (74) MARIE N  
Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes.  
Réanimation, 2009, volume 18, p 626 - 632

- (75) WILLIAMS JT, CHRISTIE MJ, MANZONI O  
Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence.  
Physiological Review, Janvier 2001, volume 81, n°1, p 299 – 343
- (76) American Psychiatric Publishing, GUELFY JD  
DSM-IV TR - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 2<sup>ème</sup> édition.  
Issy les Moulineaux : Masson, 2003. 1120p,
- (77) WESSON DR, LING W. J  
The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS).  
Journal of psychoactive drugs, Avril – juin 2003, volume 35, n°2, p 253 – 259
- (78) FISHBAIN DA, COLE B, LEWIS J et all  
What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors, A structured evidence-based review.  
Pain Medecine, Mai 2008, volume 9, n°4, p 444 – 459
- (79) KOOB G F, LE MOAL M  
Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis, neuropsychopharmacology.  
Neuropsychopharmacology, Février 2001, volume 24, n°2, p 97 – 129
- (80) DI CHIARA G, BASSAREO V, FENU S, et all  
Dopamine and drug addiction : the nucleus accumbens shell connection.  
Neuropharmacology, 2004, volume 47 (suppl 1), p 227 – 224.
- (81) MALDONADO R  
The endogenous opioid system and drug addiction.  
Annales pharmacologiques, Janvier 2010, volume 68, p 3 – 11
- (82) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)  
Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques.  
Tome 2  
Recommandations pour la pratique clinique, octobre 2002
- (83) ROUSSIN A, BOUYSSI A, POUCHE L, et all  
Misuse and Dependence on Non-Prescription Codéine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults: A Cross-Sectional Investigation in France.  
Plos one, Octobre 2013, Volume 8, n°10.
- (84) Site internet open data (2016) mis en ligne par l'Assurance Maladie.  
Adresse internet : <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr>
- (85) Société Française d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (SFETD)  
Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte, Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé, Janvier 2016  
Adresse internet : <http://www.sfetd-douleur.org/opioides>
- (86) FRIEDMAN BW, KAPOOR A, FRIEDMAN MS et all  
The relative efficacy of meperidine for the treatment of acute migraine : A meta-analysis of randomized controlled trials.  
Annals of emergency medicine, 2008, volume 52, n°6, p 705 – 713

- (87) SAPER JR, LAKE AE, HAMEL RL et al  
Daily scheduled opioids for intractable head pain : long-term observations of a treatment program.  
Neurology, Mai 2004, volume 62, n°10, p 1687 – 1694

## **PARTIE 4 : Prévention et prise en charge des céphalées par abus médicamenteux**

- (88) LANTERI MINET M, VALADE D, GERAUD G  
Recommandations, prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant.  
Revue Neurologique, 2013, Volume 169, p 14 – 29
- (89) DERRY S, MOORE RA  
Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults.  
Cochrane Database Syst Rev, Avril 2013, volume 4
- (90) KIRTHI V, DERRY S, MOORE RA  
Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults.  
Cochrane Database Syst Rev, Avril 2013, volume 4
- (91) DAHLÖF C, MAASSEN VAN DEN BRINK A  
Dihydroergotamine, ergotamine, methysergide and sumatriptan - basic science in relation to migraine treatment.  
Headache, Avril 2012, volume 52, n°4, p 707 – 714
- (92) TFELT-HANSEN P  
Ergotamine, dihydroergotamine : current uses and problems.  
Current Medical research and opinion, 2001, volume 17, supplément 17, p 30 – 34
- (93) WINNER P, RICALDE O, LE FORCE B, et al  
A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine.  
Archive of Neurology, Février 1996, volume 53, n°2, p 180 – 184
- (94) VILLALON CM, CENTURION D, VALDIVIA LF et al  
An introduction to migraine : from ancient treatment to functional pharmacology and antimigraine therapy.  
Proc West Pharmacol Soc, 2002, volume 45, p 199 – 210
- (95) FERRARI MD, GOADSBY PJ, ROON KI  
Triptans (serotonin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine : detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials.  
Cephalalgia, Octobre 2002, volume 22, n°8, p 633 – 658
- (96) LANTERI-MINET M  
Stratégies thérapeutiques au cours de la crise de migraine.  
Neurologies, 2007, volume 10, p 1 – 6

- (97) CAULIN C et al  
Vidal Recos, recommandations en pratique, 2014  
Issy les Moulineaux : Vidal, 2013. 2559p
- (98) SHAMLIYAN TA, CHOI JY, RAMAKRISHNAN R et al  
Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults.  
J Gen Intern Med, Septembre 2013, volume 28, p 1225 – 1237
- (99) ASHTARI F, SHAYGANNEJAD V, AKBARI M  
A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis.  
Acta Neurologica of Scandinavica, Novembre 2008, volume 118, n°5, p 301 – 305
- (100) BRANDES JL, SAPER JR, DIAMOND M et al  
Topiramate for migraine prevention : a randomized controlled trial.  
JAMA, Février 2004, Volume 291, p 965 – 973
- (101) SILBERSTEIN SD, NETO W, SCHMITT J et al.  
Topiramate in migraine prevention : results of a large controlled trial.  
Archives of Neurology, Avril 2004, volume 61, p 490 – 495
- (102) DODICK DW, FREITAG F, BANKS J  
Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention : a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs.  
Clinical Therapeutics, Mars 2009, volume 31, n° 3, p 542 – 559
- (103) BRENNUM J, BRINCK T, SCHRIVER L  
Sumatriptan has no clinically relevant effect in the treatment of episodic tension-type headache.  
European Journal of Neurology, Janvier 1996, Volume 3, n°1, p 23 – 28
- (104) MATHEW N, ASHINA M  
Acute Pharmacotherapy of Tension-Type Headaches dans The Headaches, 3rd edn  
Philadelphie : Lippincott Williams Wilkins, 2005. P 727 – 733
- (105) STEPHENS G, DERRY S, MOORE RA  
Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults.  
Cochrane Database Syst Rev, Juin 2016, n°6
- (106) PRIOR MJ, COOPER KM, MAY LG  
Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache.  
A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.  
Cephalalgia, Novembre 2002, volume 22, n°9, p 740 – 748
- (107) STEINER TJ, LANGE R, VOELKER M  
Aspirin in episodic tension-type headache : placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol.  
Cephalalgia, Février 2003, volume 23, n°1, p 59 – 66
- (108) SCHACHTEL BP, FUREY SA, THODEN WR  
Non prescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache.  
Journal of Clinical Pharmacology, Décembre 1996, volume 36, n°12, p 1120 – 1125
- (109) MIGLIARDI JR, ARMELLINO JJ, FRIEDMAN M  
Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache.  
Clinical Pharmacology and therapeutics, Novembre 1994, volume 56, p 576 – 586
- (110) BENDTSEN Lars  
Drug and nondrug treatment in tension-type headache.  
Therapeutic Advances in Neurological Disorders, Mai 2009, volume 2, n°3, p 155 – 161

- (111) HOLROYD, K.A., O'DONNELL, F.J., STENSLAND  
Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination : a randomized controlled trial.  
JAMA, Mai 2001, volume 285, n°17, p 2208 – 2215
- (112) BENDTSEN L, JENSEN, R. OLESEN, J  
A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache.  
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Septembre 1996, volume 61, p 285 – 290.
- (113) ZISSIS N, HARMOUSSI S, VLAIKIDIS N  
A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache.  
Cephalalgia, Avril 2007, volume 4, p 315 – 324
- (114) HOLROYD KA, MARTIN PR. NASH JM  
Psychological treatments of tension-type headache, The Headaches, 3rd edn.  
Philadelphie : Lippincott Williams Wilkins, 2005. P 711- 719.
- (115) PENZIEN DB, RAINS JC, LIPCHIK, GL  
Behavioral interventions for tension-type headache : overview of current therapies and recommendation for a self-management model for chronic headache.  
Current Pain and Headache Reports, Décembre 2004, volume 8, n°6, p 489 – 499
- (116) GRAZZI K, ANDRASIK F, USAI S, et all  
In-patient vs day-hospital withdrawal treatment for chronic migraine with medication overuse and disability assessment: results at one-year follow-up.  
Neurological sciences, Mai 2008, volume 29, supp 1, p 161 – 163
- (117) EVERS Stefan, MARZINIAK Martin et all  
Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache.  
The Lancet Neurology, Avril 2010, volume 9, n°4, p 391 – 401
- (118) HAGENEMAIL K, ALBRETSEN C, VILMING S  
A 4-year follow-up of patients with medication-overuse headache previously included in a randomized multicentre study.  
Journal of headaches and pain, Juin 2001, volume 12, n°3, p 315 - 322

# ANNEXES

## Annexe 1 : Questionnaire HIT-6TM



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

### HIT-6<sup>TM</sup> QUESTIONNAIRE SUR L'IMPACT DES MAUX DE TÊTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

Pour calculer votre score total, additionnez les points obtenus pour chaque colonne.  
Veuillez montrer les résultats de ce questionnaire (HIT-6) à votre médecin

Score Total

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

Les scores sont compris entre 36 et 78

## Annexe 2 : Questionnaire MIDAS

### QUESTIONNAIRE MIDAS

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

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

**On détermine 4 grades :**

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

---

## Annexe 3 : classification des céphalées selon l'international headache society

- 1 Migraine
  - 1.1 Migraine sans aura
  - 1.2 Migraine avec aura
  - 1.3 Migraine chronique
  - 1.4 Complication de la migraine
  - 1.5 Migraine chronique
  - 1.6 syndromes épisodiques pouvant être associés à la migraine
  
- 2 Céphalée de tension
  - 2.1 Céphalée de tension épisodique peu fréquente
  - 2.2 Céphalée de tension épisodique fréquente
  - 2.3 Céphalée de tension chronique
  - 2.4 Probable céphalée de tension
  
- 3 Céphalée trigémino-autonomique (CAT)
  - 3.1 Algie vasculaire de la face
  - 3.2 Hémicrânie paroxystique
  - 3.3 Crise d'allure névralgique unilatérale de courte durée
  - 3.4 Hemicrania continua
  - 3.5 Probable CAT
  
- 4 Autres céphalées primaires
  - 4.1 céphalée primaire induite par la toux
  - 4.2 Céphalée primaire d'effort
  - 4.3 Céphalée liée à l'activité sexuelle
  - 4.4 Céphalée primaire en coup de tonnerre
  - 4.5 Céphalée induite par le froid
  - 4.6 Céphalée induite par une pression externe
  - 4.7 Céphalée primaire en coup de poignard
  - 4.8 Céphalée nummulaire
  - 4.9 Céphalée hypnique
  - 4.10 Céphalée chronique persistante de novo
  
- 5 Céphalée attribuée à un traumatisme crânien et/ou cervical
  - 5.1 Céphalée aigue attribuée traumatisme crânien
  - 5.2 Céphalée persistante attribuée à un traumatisme crânien
  - 5.3 Céphalée aigue attribuée à un coup du lapin
  - 5.4 Céphalée persistante attribuée à un coup du lapin
  - 5.5 Céphalée aigue attribuée à une craniotomie
  - 5.6 Céphalée persistante attribuée à une craniotomie
  
- 6 Céphalée attribuée à une affection vasculaire crânienne ou cervicale
  - 6.1 Céphalée attribuée à un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire
  - 6.2 Céphalée attribuée à une hémorragie intracrânienne non traumatique
  - 6.3 Céphalée attribuée à une affection vasculaire non rompue
  - 6.4 Céphalée attribuée à une artérite
  - 6.5 Céphalée attribuée à une affection artérielle cervicale carotidienne ou vertébrale
  - 6.6 Céphalée attribuée à une thrombose veineuse cérébrale
  - 6.7 Céphalée attribuée à une autre affection artérielle intracrânienne aigue
  - 6.8 Céphalée attribuée à une vasculopathie génétique
  - 6.9 Céphalée attribuée à une apoplexie pituitaire
  
- 7 Céphalée attribuée à des pathologies intracrâniennes non vasculaires
  - 7.1 Céphalée attribuée à une augmentation de la pression du liquide cébrospinal

- 7.2 Céphalée attribuée à une hypotension du liquide cébrospinal
  - 7.3 Céphalée attribuée à une pathologie inflammatoire non infectieuse intracrânienne
  - 7.4 Céphalée attribuée à une néoplasie intracrânienne
  - 7.5 Céphalée attribuée à une injection intrathécale
  - 7.6 Céphalée attribuée à une crise d'épilepsie
  - 7.7 Céphalée attribuée à une malformation Chiari type 1
  - 7.8 Céphalée attribuée à d'autres pathologies intracrâniennes non vasculaires
- 
- 8 Céphalée attribuée à une substance ou à son sevrage
  - 8.1 Céphalée attribuée l'utilisation ou l'exposition d'une substance
  - 8.2 Céphalée par abus médicamenteux
    - 8.2.1 Céphalée par abus d'ergotamine
    - 8.2.2 Céphalée par abus de triptan
    - 8.2.3 Céphalée par abus de d'antalgiques simples
    - 8.2.4 Céphalée par abus d'opioïdes
    - 8.2.5 Céphalée par abus d'antalgiques combinés
    - 8.2.6 Céphalée par abus de plusieurs classe médicamenteuses non surconsommées individuellement
    - 8.2.7 Céphalée par abus invérifiable de plusieurs classes médicamenteuses
    - 8.2.8 Céphalée par abus d'autres traitements
  - 8.3 Céphalée attribuée à un sevrage d'une substance
- 
- 9 Céphalée attribuée à une infection
  - 9.1 Céphalée attribuée à une infection intracrânienne
  - 9.2 Céphalée attribuée à une infection systémique
- 
- 10 Céphalée attribuée à un désordre de l'homéostasie
  - 10.1 Céphalée attribuée à une hypoxie et /ou une hypercapnie
  - 10.2 Céphalée de la dialyse
  - 10.3 Céphalée attribuée à l'hypertension artérielle
  - 10.4 Céphalée attribuée à une hypothyroïdie
  - 10.5 Céphalée du jeûne
  - 10.6 Céphalée cardiaque
  - 10.7 Céphalée attribuée à un désordre de l'homéostasie
- 
- 11 Céphalée ou douleur faciale attribuée à des pathologies du crâne, du cou, des yeux, des oreilles, du nez, des sinus, des dents, de la bouche, ou d'autres structures faciales ou cervicales
- 
- 12 Céphalée attribuée à une affection psychiatrique
  - 12.1 céphalée attribuée à un trouble somatisation
  - 12.2 Céphalée attribuée à un trouble psychotique
- 
- 13 Neuropathies crâniennes douloureuses et autres douleurs faciales
  - 14 Autres céphalées

## Annexe 4 : les antalgiques opioïdes

ANTALGIQUES OPIOÏDES FAIBLES : PALIER 2 DE L'OMS						
Molécules	Présentation Indications	Pharmacocinétiques	Effets indésirables	Contre -indication	Précaution d'emploi	Interactions médicamenteuses
<p><u>Codéine</u></p> <p>Agoniste faible</p> <p>+ paracétamol : <i>Codoliprane</i> <i>Efferalgan codéine</i> <i>Paracétamol codéine</i> <i>Lindilane</i> <i>Dafalgan codéine</i> etc.</p> <p>+ibuprofène <i>Antarène codéine</i></p> <p>Dihydro codéine <i>Dicodin</i></p>	<p>Dérivé méthylée</p> <p><b>Antalgique morphinique pur</b> de faible activité</p> <p><u>Indication :</u> Douleur d'intensité modérée à intense</p>	<p>Résorption digestive rapide</p> <p>Liaison aux protéines plasmatiques faibles</p> <p>Durée d'action ~ 4 heures</p> <p>Métabolisation hépatique</p> <p>Élimination hépatique</p> <p>Passé le placenta et se retrouve dans le lait maternel</p> <p>Forme à libération prolongée</p> <p>Action sur 12 heures</p>	<p><u>Fréquents :</u> Nausées, vomissements Constipation</p> <p><u>Rares :</u> Réactions allergiques, bronchospasme, dépression respiratoire</p> <p><u>Aux doses supra thérapeutiques :</u> Risque de <b>dépendance</b> et <b>syndrome de sevrage</b> si arrêt brutal</p> <p><u>Surdosage :</u> Tableau d'intoxication morphinique</p>	<p><b>Hyper sensibilité</b></p> <p><b>Insuffisance respiratoire, asthme</b></p> <p>Insuffisance hépatique, Respiratoire, toxicomanes</p>	<p>Eviter toute utilisation prolongée à forte dose : <b>risque de dépendance</b></p> <p>Conducteurs : somnolence</p> <p>Déconseillé chez l'enfant &lt; 12 ans : risque de dépression respiratoires</p> <p>Grossesse et allaitement</p>	<p>Diminution de l'effet antalgique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcool et sédatif</li> <li>- <i>Naltrexone</i></li> <li>- Agoniste antagoniste morphinique</li> </ul>
<p><u>Tramadol</u></p> <p>Agoniste faible</p> <p><i>Contramal</i> <i>Topalgic</i></p> <p>+ paracétamol <i>Ixprim</i> <i>Zaldiar</i></p>	<p><b>Antalgique morphinique pur de faible activité</b></p> <p>Effet morphinique faible</p> <p>Inhibe la recapture de la noradrénaline et la sérotonine</p>	<p>Bonne biodisponibilité</p> <p>Liaison aux protéines plasmatiques faibles</p> <p>Élimination rénale</p>	<p><u>Très fréquents :</u> Étourdissements, nausées, constipation, céphalées, somnolence</p> <p><u>Fréquents :</u> vomissements, prurit, confusion, hallucinations, sécheresse buccale, dépression respiratoire, réaction allergique</p> <p><u>Rares :</u> Convulsions, hypoglycémie</p> <p>Risque de <b>dépendance</b> et <b>syndrome de sevrage</b> si arrêt brutal</p>	<p>Idem codéine</p> <p>+ Epilepsie non contrôlée</p>	<p>Eviter toute utilisation prolongée à forte dose : <b>risque de dépendance</b></p> <p>Conducteurs : somnolence</p> <p>Adapter posologie en cas IR et IH</p>	<p>Idem codéine</p> <p><u>CI :</u> IMAO sélectifs ou non</p> <p>Agoniste antagoniste morphinique</p> <p><u>AD :</u> Médicaments abaissant le seuil épileptogène, antidépresseur sérotoninergique</p> <p>PE : AVK et digoxine</p>

ANTALGIQUES OPIOÏDES FORTS : PALIER 3 DE L'OMS						
Molécules	Présentation Indications	Pharmacocinétiques	Effets indésirables	Contre -indication	Précaution d'emploi	Interactions médicamenteuses
<p><u>Morphine</u></p> <p>Sulfate vo</p> <p>Action brève : 30 min</p> <p><i>Actiskanen</i> 1 prise/4H</p> <p>Chlorhydrate VO LP : délai action 2h</p> <p>Durée d'action : 12 h</p> <p><i>Moscontin LP</i> <i>Skenan LP</i></p> <p>Chlorhydrate IV, SC</p>	<p>Analgesique majeur de référence</p> <p>Effet antalgique dose dépendant</p> <p>Pas de plafonnement de l'effet antalgique</p> <p><b>Agoniste pur des récepteurs <math>\mu</math> aux opiacés</b></p> <p>Douleur intense et/ou rebelle aux antalgiques faibles. Douleur d'origine cancéreuse</p> <p>Syndrome de sevrage du nouveau-né</p>	<p>Biodisponibilité 30%</p> <p>Effet de premier passage hépatique +++</p> <p>Liaison aux protéines plasmatiques 35%</p> <p>Métabolisme hépatique</p> <p>Élimination rénale</p> <p>Temps demi vie : 4 heures</p> <p>Equivalents des doses en fonction de forme galénique : SC : 2 * morphine VO IV : 3 * morphine VO</p>	<p>Constipation</p> <p>Nausées, vomissements</p> <p>Dépression respiratoire</p> <p>Vertiges, hypotension orthostatique, psychodyslepsie</p> <p>Rétention urinaire</p> <p>Augmentation de la pression intracrânienne</p> <p><u>A long terme :</u> Tolérance, dépendance, et syndrome de sevrage si arrêt brutal</p> <p><u>Surdosage :</u> Tableau d'intoxication morphinique</p>	<p>Insuffisance respiratoire</p> <p>Insuffisance hépatique sévère</p> <p>Epilepsie</p> <p>Hyper sensibilité</p> <p>Hypertension intracrânienne</p> <p>Trouble de la coagulation</p> <p>Allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>Intoxication alcoolique</p>	<p>Prudence chez le sujet âgé</p> <p>Conducteurs de machine</p> <p>Insuffisance rénale et hépatique</p> <p>Rétention urinaire</p>	<p><u>CI :</u> Agoniste antagoniste morphinique <i>Naltrexone</i> ; IMAO sélectifs ou non</p> <p><u>AD :</u> alcool</p> <p>PE : analgésique morphiniques mineurs, et antitussifs, autres dépresseurs du SNC</p>
<p><u>Péthidine</u></p> <p>Péthidine IV, IM</p>	<p>Effet antalgique 5 à 10 fois plus faible que la morphine</p> <p>Pouvoir histamino-libérateur</p> <p>Agoniste opioïde pur</p> <p>Douleur intense et/ou rebelle aux antalgiques faibles, notamment douleur d'origine viscérale</p>	<p>Durée d'action plus courte que la morphine 2 à 3 heures</p> <p>Métabolisé</p>	<p>Voir morphine</p> <p>Moins de constipation et moins de myosis</p> <p>Risque de convulsion en cas de surdosage.</p>	<p>Effet inotrope négatives, à déconseiller chez les patients cardiaques,</p> <p>Voir morphine</p>	<p>Voir morphine</p>	<p>Association fortement déconseillée avec les IMAO sélectifs ou non</p> <p>Voir morphine</p>

ANTALGIQUES OPIOÏDES FORTS : PALIER 3 DE L'OMS						
Molécules	Présentation Indications	Pharmacocinétiques	Effets indésirables	Contre -indication	Précaution d'emploi	Interactions médicamenteuses
<u>Hydromorphone</u>  <i>Sophidone LP</i> Délai action : 2h Durée d'action : 12h	Dérivé semi-synthétique de la morphine. 7.5* plus puissant que la morphine.  <b>Agoniste pur des récepteurs <math>\mu</math> aux opiacés</b>  Douleur intense et/ou rebelle aux antalgiques faibles. Douleur d'origine cancéreuse ; notamment en cas d'intolérance à la morphine	Meilleure biodisponibilité que la morphine par voie orale 50% Fixation aux protéines plasmatiques de 8% Métabolisme hépatique indépendant du CYP450	Idem morphine	Douleur aiguë Insuffisance respiratoire décompensée Insuffisance hépatique sévère Epilepsie non contrôlée Grossesse et allaitement	Idem morphine	CI : Morphiniques agonistes-antagonistes IMAO sélectifs ou non : risque de syndrome sérotoninergique.  AD : alcool, Naltrexone  PE : analgésiques morphiniques, autres médicaments sédatifs.
<u>Oxycodone</u> <i>Per os</i> <i>Oxynorm</i> <i>Oxynormo</i> Délai d'action : 30 min Durée d'action : 4-6h  <i>Forme LP</i> Oxycontin LP : Délai d'action : 2h Durée d'action 12h  Forme injectable	Dérivé de la codéine  2 fois plus puissant que la morphine Pas d'effet plafond  Agoniste opioïde des récepteurs $\mu$ et $\kappa$  Douleur intense et/ou rebelle aux antalgiques faibles, notamment douleur d'origine viscérale	Biodisponibilité par voie orale, de 60-80%  Métabolisme par voie hépatique par le CYP450 et élimination rénale	Idem morphine	Hypersensibilité Insuffisance respiratoire décompensée Insuffisance hépatique sévère	Idem morphine	CI : Morphiniques agonistes-antagonistes IMAO sélectifs ou non  AD : alcool, Naltrexone  PE : analgésiques morphiniques, autres médicaments sédatifs

ANTALGIQUES OPIOÏDES fort : PALIER 3 DE L'OMS						
Molécules	Présentation Indications	Pharmacocinétiques	Effets indésirables	Contre -indication	Précaution d'emploi	Interactions médicamenteuses
<u>Fentanyl</u> Forme transdermique <i>Durogésic</i> Délai action : 12 heures Durée : 72 heures  Oral transmuqueux <i>Actiq</i> (sucette) Délai action : 5-15 min Durée : 2-4 h  Sublingual ou gingival <i>Abstral</i> Délai action : 15 min Durée action 2-4 h  Voie nasale Délai action : 10 min Durée action : 1 heure	Analgésique morphinique de synthèse  Agoniste pur des récepteurs opioïdes  Pas d'effet plafond  Douleur intense et/ou rebelle aux antalgiques faibles. Douleur d'origine cancéreuse	Patch : Variabilité du passage transdermique Pas de pic, diminue le risque de dépendance Absence d'effet de premier passage hépatique Métabolisme hépatique Elimination rénale	Idem morphine mais moins de constipation	Insuffisance respiratoire Insuffisance hépatique Hypersensibilité		Idem morphine

ANTALGIQUES OPIOÏDES FORTS : PALIER 3 DE L'OMS						
Molécules	Présentation Indications	Pharmacocinétiques	Effets indésirables	Contre -indication	Précaution d'emploi	Interactions médicamenteuses
<u>Buprénorphine</u>  <i>Temgésic</i>  Voie injectable Délai action 15 min Durée action 6-8h  Sublinguale Délai action : 30 min Durée action : 6-8h	Analgésique morphinique de synthèse. Inefficace par voie orale en raison d'un premier effet de passage trop important. Durée d'action plus longue que la morphine.  <b>Agoniste opioïde des récepteurs <math>\mu</math> et antagonistes <math>\kappa</math></b>  Effet plafond	Effet de premier hépatique +++ donc utilisation parentérale  Forte liaison aux protéines plasmatiques	Somnolence, nausée, vomissement plus fréquent qu'avec la morphine surtout en début de traitement  Syndrome de sevrage si pris avec un agoniste morphinique	Insuffisance respiratoire Insuffisance hépatique Délirium tremens Hypersensibilité	Idem morphine  Forte affinité pour les récepteurs $\mu$ , en cas de surdosage, utilisation d'un antagoniste morphinique est peu efficace, préférer le doxapram	CI : avec les autres morphiniques
<u>Nalbuphine</u>	<b>Agoniste opioïde des récepteurs <math>\kappa</math> et antagonistes <math>\mu</math></b>  Effet plafond +++  Traitement des douleurs intenses	Courte durée d'action : pas pour traiter les douleurs chroniques	Somnolence ++++  Syndrome de sevrage si pris avec un agoniste morphinique  Idem morphine	Conduite et conducteur de machine en raison d'une forte somnolence  Hypersensibilité	Pas d'effet déresseur respiratoire car antagoniste des récepteurs  Risque dépendance plus faible qu'avec les autres morphiniques	Morphinique Méthadone

## Annexe 5 : Arrêté du 12 juillet 2017 portant la modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

#### Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses

NOR : SSAP1720470A

La ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-1, L. 5132-6, L. 5132-7, R. 5132-1 et R. 5132-2 ;

Vu l'arrêté du 22 février 1990 modifié portant inscription sur les listes I et II des substances vénéneuses définies à l'article L. 5132-6 du code de la santé publique ;

Vu l'arrêté du 22 février 1990 modifié portant exonérations à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date 4 juillet 2017,

Arrête :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant les substances suivantes, telles qu'elles résultent de l'arrêté du 22 février 1990 modifié portant exonérations à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine, sont supprimées pour :

- la codéine et ses sels ;
- l'éthylmorphine et ses sels ;
- le dextrométhorphan et ses sels ;
- la noscapine et ses sels.

**Art. 2.** – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 12 juillet 2017.

AGNÈS BUZYN

## Annexe 6 : Echelle HAD

### Echelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

- |   |   |
|---|---|
| <b>1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</b><br>- La plupart du temps 3<br>- Souvent 2<br>- De temps en temps 1<br>- Jamais 0   | <b>9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</b><br>- Jamais 0<br>- Parfois 1<br>- Assez souvent 2<br>- Très souvent 3   |
| <b>2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</b><br>- Oui, tout autant 0<br>- Pas autant 1<br>- Un peu seulement 2<br>- Presque plus 3   | <b>10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence</b><br>- Plus du tout 3<br>- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2<br>- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1<br>- J'y prête autant d'attention que par le passé 0 |
| <b>3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</b><br>- Oui, très nettement 3<br>- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2<br>- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1<br>- Pas du tout 0 | <b>11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place</b><br>- Oui, c'est tout à fait le cas 3<br>- Un peu 2<br>- Pas tellement 1<br>- Pas du tout 0  |
| <b>4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses</b><br>- Autant que par le passé 0<br>- Plus autant qu'avant 1<br>- Vraiment moins qu'avant 2<br>- Plus du tout 3  | <b>12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</b><br>- Autant qu'avant 0<br>- Un peu moins qu'avant 1<br>- Bien moins qu'avant 2<br>- Presque jamais 3   |
| <b>5. Je me fais du souci</b><br>- Très souvent 3<br>- Assez souvent 2<br>- Occasionnellement 1<br>- Très occasionnellement 0   | <b>13. J'éprouve des sensations soudaines de panique</b><br>- Vraiment très souvent 3<br>- Assez souvent 2<br>- Pas très souvent 1<br>- Jamais 0  |
| <b>6. Je suis de bonne humeur</b><br>- Jamais 3<br>- Rarement 2<br>- Assez souvent 1<br>- La plupart du temps 0   | <b>14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision</b><br>- Souvent 0<br>- Parfois 1<br>- Rarement 2<br>- Très rarement 3  |
| <b>7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</b><br>- Oui, quoi qu'il arrive 0<br>- Oui, en général 1<br>- Rarement 2<br>- Jamais 3   |   |
| <b>8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</b><br>- Presque toujours 3<br>- Très souvent 2<br>- Parfois 1<br>- Jamais 0  |   |

HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / octobre 2014  
© Haute Autorité de Santé – 2014

#### Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = \_\_\_\_\_

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = \_\_\_\_\_

#### Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie

- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

Annexe 7 : exemple d'agenda des crises (mois de janvier)

AGENDA DES CÉPHALÉES : JANVIER							
Date	Type (Migraine, céphalée de tension)	Facteurs déclenchants	Intensité (F, M, S) Faible, modérée, sévère	Traitements Noms et nombre de prises par jour	Durée De la céphalée	Efficacité	

## Annexe 8 : Les médicaments ayant l'AMM dans le traitement de la crise de migraine

Médicaments ayant l'AMM dans la crise de migraine					
DCI et spécialités	Posologie	Effets indésirables	Contre-indication	Précaution d'emploi	Interactions médicamenteuses
<p><u>Acétylsalicylate de lysine (900mg) + métoclopramide (10mg)</u></p> <p><i>Migpriv</i></p> <p>Le métoclopramide est un neuroleptique antagoniste de la dopamine réduit les nausées et les vomissements</p> <p>Le métoclopramide augmente la biodisponibilité de l'aspirine</p>	<p>1 sachet dès le début de la crise</p> <p>3 sachets max / jour</p>	<p><u>Liés à l'aspirine :</u> Troubles digestifs, syndrome hémorragique, syndrome de Reye, réactions allergiques</p> <p><u>Liés au métoclopramide :</u> Troubles neuropsychiques Dyskinésie, syndrome extra-pyramidaux, troubles endocriniens</p>	<p><u>Liée à l'aspirine :</u> Allergie aux salicylés Ulcère gastro-duodénal Maladie hémorragique Grossesse 3<sup>ème</sup> trimestre</p> <p><u>Liée au métoclopramide</u> ATCD de dyskinésie médicamenteuse, phéochromocytome, obstruction ou perforation gastro-intestinale</p>	<p><u>Liée à l'aspirine :</u> Déconseillé en cas d'ATCD d'ulcères, ou d'hémorragies digestives, asthme, insuffisance hépatique, rénale Grossesse 1 et 2<sup>ème</sup> trimestre</p> <p><u>Liée au métoclopramide</u> Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale, ou hépatique sévère Attention chez les épileptiques et les parkinsoniens</p>	<p><u>Liées à l'aspirine :</u> CI : AVK et méthotrexate PE : corticoïdes, diurétiques, insulines, sulfamides hypoglycémiant</p> <p><u>Liées au métoclopramide :</u> AD : neuroleptiques, anticholinergiques, agonistes dopaminergiques, alcool</p>

Médicaments ayant l'AMM dans la crise de migraine					
DCI et spécialités	Posologie	Effets indésirables	Contre-indication	Précaution d'emploi	Interactions médicamenteuses
<b>Dérivés ergotés</b>					
<p>Dihydroergotamine per nasale <i>Diergo-spray 4mg/ml</i></p> <p>Tartrate d'ergotamine <i>Gynergene (1mg) caféiné (100mg)</i></p>	<p>Solution nasale : Max 4mg/ jour = 4 pulvérisations</p> <p>1 à 2 mg à répéter 1 fois 30 min après</p>	<p>Ergotisme, nausées, vomissements</p>	<p>Hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle, maladie artérielle oblitérante, insuffisance coronaire, hypertension artérielle sévère, insuffisance hépatique sévère</p>	<p>Si troubles digestifs, associer un antiémétique Utiliser avec prudence avec une insuffisance hépatique Meilleure efficacité dès le début de la crise</p>	<p>CI : macrolides, triptans, antiprotéases, voriconazole AD : bromocriptine PE : bêta bloquants, vasoconstricteurs</p>
<b>Les triptans :</b>					
<p>Formes per nasales Sumatriptan <i>Imigrane (10 OU 20 Mg/0.1ml)</i></p>	<p>10 à 20 dans 1 narine</p> <p>Max 40mg/24h</p>	<p>Nausées, vomissements, Réaction allergique Douleurs thoraciques</p>	<p>ATCD d'infarctus de myocarde, angor d'effort ou de repos, ATCD d'infarctus cérébral, syndrome de Raynaud, insuffisance hépatique et rénale sévère, allergie.</p>	<p>Respecter les intervalles entre les prises Utilisé avec prudence, en cas d'insuffisance hépatique, de facteurs de risque cardiovasculaire et chez les conducteurs de machine</p>	<p>CI : avec les dérivés ergotés, IMAO, PE : antidépresseurs sérotoninergiques purs, cimétidine</p>
<p>Formes injectables Sumatriptan 6mg/0.5ml <i>Imigrane et Imiject</i></p>	<p>1 injection sous cutané de 6 mg Max 12mg/24h</p>	<p><u>Syndrome des triptans</u> Faiblesse, somnolence, asthénie, sensations vertigineuses, fourmillements, pression, chaleur, bouche sèche</p>			

Médicaments ayant l'AMM dans la crise de migraine					
DCI et spécialités	Posologie	Effets indésirables	Contre-indication	Précaution d'emploi	Interactions médicamenteuses
<b>Les triptans</b>					
Formes orales Zolmitriptan: <i>Zomig 2.5mg</i> <i>Zomigoro 2.5mg</i>	2.5 mg par prise Max 5mg/24h				
Naratriptan <i>Naramig 2.5mg</i>	2.5mg par prise Max 5mg/24h				
Sumatriptan <i>Imigrane 50mg</i>	50 à 100 mg par prise Max 200mg/24h	Nausées, vomissements, Réaction allergique Douleurs thoraciques	ATCD d'infarctus de myocarde, angor d'effort ou de repos, ATCD d'infarctus cérébral, syndrome de Raynaud, insuffisance hépatique et rénale sévère, allergie.	Respecter les intervalles entre les prises Utilisé avec prudence, en cas d'insuffisance hépatique, de facteurs de risque cardiovasculaire et chez les conducteurs de machine	CI : avec les dérivés ergotés, IMAO, PE : antidépresseurs sérotoninergiques purs, cimétidine
Almotriptan <i>Almogran 12.5mg</i>	12.5mg par prise Max 25mg/24h	<u>Syndrome des triptans</u> Faiblesse, somnolence, asthénie, sensations vertigineuses,			
Eletriptan <i>Relpax 20 ou 40mg</i>	20 à 40 mg par prise Max 80mg/24h	fourmillements, pression, chaleur, bouche sèche			
Frovatriptan <i>Tigreat 2.5mg</i>	2.5 à 5mg par prise Max 5mg/24h				
Rizatriptan <i>Maxalt 5 ou 10 mg</i> <i>Maxaltlyo 5 ou 10 mg</i>	5 à 10 mg Max : 20mg/24h				

Médicaments ayant l'AMM dans la crise de migraine					
DCI et spécialités	Posologie	Effets indésirables	Contre-indication	Précaution d'emploi	Interactions médicamenteuses
<b>LES AINS</b>					
Ibuprofène	200mg à 800mg	Digestifs : nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, hémorragie digestive, ulcère gastro- duodénal. Allergie : Prurit, éruption cutanées, œdème de Quincke, Neurologique : vertiges, céphalées, somnolence, asthénie	Allergie, ulcère gastroduodénal en évolution. Insuffisance hépatique et rénale et sévère Grossesse et allaitement	A utiliser avec prudence en cas de déshydratation, HTA, ATCD d'ulcère, Insuffisance hépatique et rénale et sévère Grossesse	AINS, Anticoagulant, lithium, méthotrexate,  Association à surveiller : antihypertenseur, corticoïdes, digoxines
Kétoprofène <i>Profemigr</i>	50 à 150 mg				

**Titre : : Les céphalées par abus médicamenteux : Prévention par le bon usage des médicaments indiqués dans les céphalées primaires. Usage problématique des opioïdes**

**Résumé :** Les céphalées par abus médicamenteux sont des céphalées chroniques qui surviennent uniquement sur un terrain céphalalgique préalable. Le mésusage des médicaments utilisés pour lutter contre la douleur des crises peut transformer la céphalée primaire, migraine ou céphalée de tension, en céphalée par abus médicamenteux.

Tous les médicaments de la crise de céphalée/migraine sont concernés qu'ils soient spécifiques de la crise de migraine (triptans, dérivé ergotés) ou non (antalgiques : paracétamol, AINS). Les antalgiques opioïdes, par leurs effets psychoactifs feraient partie des molécules les plus à risques d'entraîner des céphalées par abus médicamenteux. D'autre part, ils peuvent aggraver la symptomatologie digestive de la céphalée. Enfin, il existe une tolérance aux effets antalgiques des opioïdes et l'usage chronique de ces substances peut également conduire à une pharmacodépendance physique et psychique. Seuls ou en association, les opioïdes ne devraient plus être utilisés dans la prise en charge des céphalées primaires, d'autant plus que leur efficacité dans cette indication est remise en cause.

Le traitement de la céphalée par abus médicamenteux est difficile. Il repose sur le sevrage des médicaments concernés pouvant nécessiter une hospitalisation. Les rechutes sont fréquentes.

Ainsi, la prévention des céphalées par abus médicamenteux reste un point essentiel. Elle passe par un meilleur diagnostic et une meilleure prise en charge des céphalées primaires. Le pharmacien d'officine a un rôle essentiel de conseil de bon usage des médicaments concernés pris en automédication ou sur prescription. Les conséquences de l'abus médicamenteux doivent être expliquées au patient. Enfin, la tenue d'un agenda des crises et de la consommation médicamenteuse devrait être recommandée par le pharmacien

---

**Title: Medication overuse headaches: Prevention through the correct use of the drugs indicated in primary headaches. Problematic use of opioids**

**Abstract:** Medication overuse headaches are chronic headaches that occur only in cephalalgic patients. The misuse of medications used to relieve pain during crisis may transform the primary headache, migraine or tension type headache into a medication overuse headache.

All medication used to relieve headache/migraine are involved whatever they are specific of the crisis (triptans, ergots) or not (analgesics: paracetamol, NSAID). Because of their psychoactive effects opioid analgesics could be the molecules most likely to cause medication overuse headache. On the other hand, they may increase the digestive symptomatology of the headache. Lastly, there is a phenomenon of tolerance to the analgesic effects of opioids and the chronic use of these substances may also lead to physical and psychological dependence. Alone or combined, opioids should no longer be used in the management of primary headaches, especially as their efficacy in this indication is questioned.

The treatment of medication overuse headache is difficult. It relies on the withdrawal of the drugs concerned and may require a hospitalization. Relapses are frequent.

Therefore, the prevention of medication overuses headache remains essential. It can be helped by a better diagnosis as well as a better management of the primary headache. The pharmacist has an essential role in advices of good use of the medications taken in self-medication or on prescription. The consequences of over medication should also be explained to the patient. Finally, keeping an agenda of headaches crisis and medication use should be recommended by the pharmacist.

---

**Mots clés :** Migraine, céphalée de tension, céphalée primaire, opioïdes, codéine, céphalée par abus médicamenteux, céphalée de rebond, sevrage, traitement.

**Keywords:** Migraine, tension type headache, primary headache, opioides, codeine, medication overuse headache, rebound headache, withdrawal, treatment.

---

**Discipline administrative :** Pharmacie

---

**Intitule et adresse de l'UFR ou du laboratoire :**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse  
35 Chemin des maraichers - 31400 Toulouse

---

**Directeur de thèse :** Anne Roussin