

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2019**

**THESE 2019/TOU3/2017**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Obtenu après soutenance du  
Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

GOUGEON Mathilde

**LA MIGRAINE DE L'ENFANT :**  
**ETUDE DESCRIPTIVE D'UNE COHORTE DE PATIENTS SUIVIS A L'HOPITAL**  
**DES ENFANTS ET ANALYSE DE L'ADHESION THERAPEUTIQUE**

Date de soutenance : 2 Avril 2019

Directeur de thèse : Dr.VIARD Caroline

**JURY**

Président : Pr.SALLERIN Brigitte

1er Assesseur : Dr.VIARD Caroline

2ème Assesseur : Pr.PICARD Nicolas

3ème Assesseur : Dr.SUC Agnès

4<sup>ème</sup> Assesseur : LE GOAS UGUEN Servane

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> janvier 2019**

**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. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
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 BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maitres de Conférences des Universités

### Hospitolo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-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
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS 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-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitolo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

### Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H	Physiologie
---------------	-------------

## REMERCIEMENTS

### **A Madame le Professeur Brigitte SALLERIN,**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse ainsi que de juger ce travail. Je tiens tout particulièrement à exprimer le profond respect que j'éprouve pour votre engagement auprès des internes en tant que coordinatrice du DES de Pharmacie Hospitalière.

### **A Madame le Docteur Caroline VIARD,**

Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée depuis mon premier stage d'externat en neurologie pédiatrique. Je te suis reconnaissante pour tout ce que tu m'as transmis, pour ta disponibilité et tes conseils pour cette thèse.

### **A Monsieur le Professeur Nicolas PICARD,**

Vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres de ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma considération.

### **A Madame le Docteur Agnès SUC,**

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de m'avoir fait confiance pour réaliser cette thèse en lien avec ton équipe. Je garde un très bon souvenir de ma participation aux journées d'éducation thérapeutique.

Un grand merci à tous les pharmaciens, préparateurs, médecins, infirmières que j'ai rencontrés tout au long de mon internat et qui m'ont toujours accueillie avec gentillesse et bienveillance.

Et plus particulièrement :

Anne-Sophie pour tes conseils sur mon parcours d'interne.

Jeanne et Marie pour leur aide précieuse et quotidienne lors de mon stage en pédiatrie.

Elise pour tes conseils et ton soutien au cours de la rédaction de cette thèse.

Dorothee pour ta compréhension et ta discrétion lors de cet été 2017.

Anne et Marie pour avoir réussi à me faire aimer la gestion et l'appro.

Annabel, pour ta rigueur et ton professionnalisme indispensable aux essais cliniques.

### **A mes parents Patricia et Jacky,**

Il va être difficile d'exprimer toute ma gratitude en quelques lignes. Vous avez toujours cru en moi, depuis le départ, et malgré toutes les épreuves que nous avons traversées. Merci pour votre soutien sans faille depuis 27 ans. Vous avez tout fait pour que je puisse faire ce que je souhaitais et notamment étudier dans de très bonnes conditions et au final réaliser cette thèse. Je vous prie de trouver dans cette thèse toute ma reconnaissance et mon amour.

### **A Childéric,**

Un grand merci de m'avoir supportée enceinte puis jeune maman et enfin lors de l'écriture de ma thèse (tout cela en un peu plus d'un an). Une fois que nous serons partis en week-end détente dans quelques jours. Nous allons enfin pouvoir reprendre nos promenades à vélo, regarder les grands prix, et voir notre Lisou découvrir le monde avec son petit doigt et ses grands yeux.

### **A Lise, dite Lisou**

Merci pour tes sourires, auxquels il manque encore quelques dents, qui m'ont motivée à finir cette thèse. Et surtout un immense remerciement d'avoir fait tes nuits depuis tes trois mois. Je ne pensais pas que tu marcherais déjà lorsque je passerais ma thèse mais comme nous répète le monde entier « profitez-en ça passe vite ».

### **A Mamie Hélène et Papi François,**

Vous m'avez toujours dit que « bien travailler à l'école était important pour pouvoir faire ce que je souhaitais plus tard ». A quelques semaines de pouvoir enfin exercer le métier que j'ai choisi merci pour tous vos conseils, l'apprentissage de la patience lors de nos parties de pêche, et du goût du travail bien fait.

**A Mamie Ginette et Papi Loulou,**

Merci de m'avoir appris la simplicité, la belotte, le jardinage et le goût de la vie malgré la maladie. Je ne peux m'empêcher de pleurer en vous écrivant ces lignes, à vous qui ne les lirez jamais. Je pense à vous tous les jours, car vous ressemblez un peu à chaque patient que je rencontre dans les services de gériatrie.

**A Greg,**

Merci pour ton soutien, tes conseils et ta gentillesse depuis tant d'années. Nos vacances en Touraine, à Paris, nos soirées pizza à Toulouse, bref que des bons souvenirs. Je n'ai qu'un regret c'est de n'avoir réussi à te battre à la play, qu'une seule fois, et c'était le jour où tu avais la grippe...

A l'ensemble de ma famille pour m'avoir fait grandir dans un univers rempli de culture qui m'a permis de développer ma curiosité. Sans cela je pense que je ne serai pas devenue l'interne en pharmacie que je suis actuellement.

**A Julia,**

Et oui c'est toi qui feras la transition entre la famille et les amis dans ces remerciements. Merci pour tes expressions qui sortent parfois de nulle part mais qui globalement me font toujours rire. Et je crois que je dois surtout te remercier de t'être débrouillée habilement pour devenir ma belle-sœur (après quelques autres essais peu concluants).

**A Emilie,**

Pour toutes nos rigolages en TP et à Saint-Cézert lors de nos longues révisions. Je me souviendrai toujours des manchons de canards gagnés lors de notre tournoi de belote où nous ne sommes pas arrivés dernières !! Quelle coïncidence, nous étions dans le même lycée mais nous ne nous sommes rencontrés qu'à la fac et maintenant nos filles ont le même prénom et avaient le même pyjama à la naissance...le hasard fait bien les choses.

**A Eva,**

Nos séances de course à pied le long du canal du midi m'ont bien manqué lors de l'écriture de cette thèse pour m'aérer le cerveau, mais tu es parti un peu trop loin et il doit faire beaucoup trop chaud en Nouvelle Calédonie pour faire un footing.

Merci pour ton soutien pendant ma grossesse.

**A Charlotte, David, Coline et Céline,**

Je n'oublierai jamais ces merveilleuses vacances à Rome, en Espagne et à Berlin. Merci pour toutes ces heures passées assises les unes à côté des autres (sauf David) à remplir des pages et des pages de cours dans les amphis de la fac.

**A Sophie,**

Bon il faut bien mettre de l'ordre dans ses remerciements ; tu seras donc avant Caro car je crois que tu es la première que j'ai aperçue des deux. Je pouvais difficilement trouver mieux comme première co-interne. Que de rigolade et de bons moments, merci de m'avoir appris entre autres à faire un transfert téléphonique, une DDS dans Magh2 lors de ce premier semestre. Par la suite, merci d'être venue si souvent en excursion dans ma contrée lointaine et à la maternité (tu as été la première à venir, et le plus mauvais jour en plus!).

**A Caroline,**

Pour ta bonne humeur, je ne sais pas comment un si petit bout peut en contenir autant, mais en tout cas tu dois avoir une enzyme bonne humeuraze très très active, qui comme les gènes de tes MTI se transloque assez facilement aux autres. Tu as réussi à me supporter pendant 2 stages tout de même et pas des moindres, le premier et le plus difficile en cancéro. Et enfin un grand merci pour la relecture de ma thèse. Promis on ira à l'opéra avant la fin de l'année !

**A Jean,**

Espèce de petit gremlin, qui m'a appris qu'on ne « pallie pas à une rupture » mais que l'on « pallie une rupture ». Et nous en avons pallié des ruptures entre nos pauses granola, spéculos et glace (et un peu de chocolat framboise de temps en temps).

A tous les internes et assistantes que j'ai croisés au cours de mon internat, Chloé, Laura, Adeline, Cécile, Charlotte, Pauline, Florent, Coco, Margot, Clémence, Alix et tous les autres.

Merci pour votre bonne humeur et vos conseils tout au long de ces 4 ans et demi.

**A Frédérique,**

Je me rappelle encore la première fois où tu m'as demandé de te préparer des dossiers vierges pour tes « petits vieux » puis que tu m'as fait sortir les morts de ton placard (dit comme ça c'est un peu étrange, mais c'était un peu étrange aussi quand tu me l'as expliqué...). Mais sans ça nous n'aurions jamais fait nos sorties culturelles et nous n'aurions jamais vu Alexandre Astier et Edouard Baer.... Donc ça valait quand même le coup. Par contre pour la danse tu as encore du travail, car j'ai toujours beaucoup de mal à suivre un spectacle entier quand il y a plus d'un danseur à la fois sur scène.

**A Nadège,**

La princesse, Dory, qui connaît tous les Disney par cœur et qui déborde d'inventivité pour occuper les enfants. Je suis admirative de ta combativité devant toutes les épreuves que tu traverses.

A toutes mes amis d'enfance, et notamment Juliette, la première ; Laury la grande déménageuse ; Titouan le boucanier merci pour votre compagnie depuis toutes ces années.



# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>12</b>
<b>PARTIE 1 :LA MIGRAINE DE L'ENFANT</b>	<b>13</b>
<b>1. DIAGNOSTIC</b>	<b>14</b>
1.1. MIGRAINE SANS AURA	14
1.2. MIGRAINE AVEC AURA	16
1.3. SYNDROMES APPARENTES AUX MIGRAINES	17
1.3.1. <i>Vomissements cycliques</i>	17
1.3.2. <i>Migraines abdominales</i>	17
1.3.3. <i>Vertiges paroxystiques bénins</i>	18
1.3.4. <i>Torticolis paroxystiques bénins</i>	18
<b>2. ETIOLOGIES</b>	<b>18</b>
2.1. FACTEURS GENETIQUES	18
2.2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	22
<b>3. PHYSIOPATHOLOGIE</b>	<b>22</b>
3.1. LA PHASE PREMONITOIRE	23
3.2. L'AURA	23
3.3. LA CEPHALEE	24
<b>4. TRAITEMENTS</b>	<b>28</b>
4.1. TRAITEMENTS DE CRISE	29
4.1.1. <i>Traitements médicamenteux</i>	29
4.1.1.1. Famille des Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS)	31
4.1.1.1.1. Mécanisme d'action	31
4.1.1.1.2. Les effets indésirables	32
4.1.1.1.3. Recommandations	33
4.1.1.1.4. Présentations galéniques	33
4.1.1.1.5. Etudes cliniques	34
4.1.1.1.6. Autres AINS utilisés	35
4.1.1.2. Famille des triptans	35
4.1.1.2.1. Mécanisme d'action	35
4.1.1.2.2. Les effets indésirables	36
4.1.1.2.3. Recommandations	36
4.1.1.2.4. Galénique et pharmacocinétique du sumatriptan	37
4.1.1.2.5. Essais cliniques	38
4.1.1.3. Familles des dérivés de l'ergot de seigle	39
4.1.1.3.1. Mécanisme d'action et effets indésirables	39
4.1.1.3.2. Recommandations	40
4.1.1.3.3. Essais cliniques	40
4.1.1.4. L'homéopathie	41
4.1.2. <i>Traitements non médicamenteux : le Céfaly®</i>	42
4.2. TRAITEMENT DE FOND	44
4.2.1. <i>Techniques non médicamenteuses</i>	44
4.2.1.1. La relaxation / sophrologie / biofeedback	45
4.2.1.2. La psychothérapie	46
4.2.1.3. La réalité virtuelle	47

4.2.1.4.	L'acupuncture	47
4.2.2.	<i>Traitement de fond médicamenteux</i>	48
4.2.2.1.	Les $\beta$ -bloquants	49
4.2.2.2.	La Flunarizine	50
4.2.2.3.	L'amitryptiline	51
4.2.2.4.	Le Topiramate	53
4.2.2.5.	L'Oxétorone et Le Pizotifène	55
4.3.	NOUVEAUX TRAITEMENTS DE PREVENTION DE LA MIGRAINE	56
<b>PARTIE 2 :ANALYSE EPIDEMIOLOGIQUE ET ETUDE DE L'ADHESION A LA PRISE EN CHARGE DE LA POPULATION D'ENFANTS CONSULTANT DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE DE LEUR MIGRAINE POUR LA PREMIERE FOIS</b>		<b>58</b>
<b>1</b>	<b>CONTEXTE</b>	<b>59</b>
<b>2</b>	<b>OBJECTIFS</b>	<b>60</b>
<b>3</b>	<b>MATERIEL ET METHODE</b>	<b>61</b>
3.1	POPULATION ETUDIEE	61
3.2	METHODE DE RECUEIL	62
3.2.1	<i>Dans le cadre de l'analyse épidémiologique de la population</i>	62
3.2.2.	<i>Dans le cadre de l'ETude de l'Adhésion dans la Migraine de l'Enfant (ETAMINE)</i>	62
3.2.2.1.	<i>Elaboration du questionnaire et évaluation de l'adhésion</i>	62
3.2.2.2.	<i>Mode de recueil</i>	64
3.3.	ANALYSE STATISTIQUE	64
<b>4.</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>65</b>
4.1.	<i>Description épidémiologique de la population</i>	65
4.2.	<i>Analyse de l'adhésion</i>	71
<b>5.</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>76</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>81</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>		<b>94</b>

**Liste des abréviations (par ordre alphabétique) :**

**AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**AUC** : Area Under the Curve  
**CGRP** : Calcitonine Gene Related Peptide  
**CH** : Centésimale Hahnemannienne  
**COX** : Cyclo-OXygénase  
**CYP** : Cytochrome P  
**DCE** : Dépression corticale envahissante  
**DCI** : Dénomination Commune Internationale  
**ETAMINE** : ETude de l'Adhesion dans la MIgraiNe de l'Enfant  
**FDA** : Food and Drug Administration  
**GABA** : Gamma-AminoButyric Acid  
**IHS** : International Headache Society  
**IRM** : Imagerie par résonance magnétique  
**LRP1** : Lipoprotein Receptor-related Protein 1  
**MEF2D** : Myocyte-specific Enhancer Factor 2D  
**MTDH** : MéTaDHérine  
**NMDA** : N-Méthyl-D-Aspartate  
**NO** : Monoxyde d'azote  
**PEDMIDAS** : PEDiatric Migraine Disability Assessment  
**PGCP** : Plasma Glutamate Carboxypeptidase Precursor  
**SCL1A** : Succinate CoA ligase  
**TNF $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$   
**TRPM8** : Transient Receptor Potential cation channel M8  
**USA** : United States of America

Les posologies seront exprimées en milligramme (mg) ou milligramme par jour(mg/j) ou en milligramme par kilogramme par jour (mg/kg/j).

## Liste des Figures :

Figure 1: Récepteur TRPM8 .....	20
Figure 2: Structure du récepteur NMDA au glutamate .....	21
Figure 3: Interaction entre LRP 1 et le récepteur NMDA (NMDAR) au glutamate via la protéine PSD 95 .....	21
Figure 4: Anatomie du système trigémino vasculaire .....	25
Figure 5: Voies de transmissions de la douleur dans la migraine .....	28
Figure 6: Concentrations sanguines de sumatriptan après administration selon différentes voies .....	38
Figure 7: Répartition des parents selon les catégories socio-professionnelles.....	66
Figure 8: Symptômes associés aux céphalées.....	69
Figure 9: Facteurs déclenchants identifiés par les familles.....	69
Figure 10: Traitement mis en place avant la consultation.....	70
Figure 11: Répartition des enfants selon leur âge .....	72
Figure 12: Catégories socio professionnelles des parents .....	72

## Liste des Tableaux :

Tableau 1: Différences entres les anticorps-monoclonaux anti CGRP .....	56
Tableau 2: Niveau d'adhésion selon le score obtenu grâce aux réponses au questionnaire .....	63
Tableau 3: Caractéristiques générales des enfants.....	66
Tableau 4: : Analyse statistique de facteurs pouvant influencer la fréquence des migraines .....	71
Tableau 5: Evaluation de l'imputabilité de différents critères sur le score d'adhésion des patients et de leurs familles .....	73
Tableau 6: Evaluation de l'imputabilité de différents critères sur le score d'adhésion des familles.....	74

## Liste des Annexes :

Annexe 1: Tableau récapitulatif des traitements de crise .....	83
Annexe 2: Tableau récapitulatif des traitements préventifs de la crise migraineuse. 85	
Annexe 3: Questionnaires diffusés dans le cadre de l'étude ETAMINE .....	87
Annexe 4: Barème de calcul du score d'adhésion .....	92

## **Introduction**

La migraine est une pathologie chronique touchant 5 à 10% des enfants, sa prévalence augmente avec l'âge (1). Ces chiffres sont probablement sous-estimés, d'après certains auteurs, du fait de la difficulté du diagnostic dans la mesure où les migraines de l'enfant sont moins stéréotypées que celles des adultes (2).

Son impact sur la vie quotidienne de ces enfants et de leurs familles est souvent important et peut entraîner un absentéisme scolaire plus ou moins important.

La prise en charge de la migraine repose sur plusieurs éléments : la mise en place d'un traitement de crise médicamenteux et le plus souvent de thérapeutiques non médicamenteuses en prévention mais également l'éviction des facteurs déclenchants. Une consultation spécifique, pluridisciplinaire a été mise en place à l'Hôpital des Enfants du CHU de Toulouse pour prendre en charge les enfants migraineux. Elle a pour but d'élaborer avec les patients et leurs familles un projet de soins. L'adhésion des parents et enfants à la prise en charge proposée conditionne son efficacité.

La première partie de cette thèse portera sur un état des lieux des connaissances concernant la migraine en pédiatrie : son diagnostic, ses étiologies, sa physiopathologie, et ses traitements.

Dans une seconde partie j'énoncerai les objectifs de notre étude. Je présenterai ensuite la méthode et les résultats obtenus. Puis je discuterai et conclurai sur ces résultats.

PARTIE 1 :  
LA MIGRAINE DE L'ENFANT

# 1. DIAGNOSTIC

Il existe plusieurs causes de céphalées chez l'enfant. Elles peuvent être divisées en deux types, les céphalées aiguës et les céphalées chroniques.

Les céphalées aiguës sont souvent d'origine infectieuse (grippe, sinusite, méningite), vasculaire (thrombose, section carotidienne) ou traumatique.

Les céphalées chroniques peuvent être secondaires ou primaires.

Les céphalées chroniques sont dites secondaires lorsqu'une cause anatomique expliquant la douleur est retrouvée. Parmi les étiologies on retrouve par exemple, des lésions intra-crâniennes (tumeur, hypertension intra-crânienne) ou des troubles d'accommodation visuelle.

Ces céphalées chroniques peuvent également être primaires, c'est-à-dire sans cause anatomique retrouvée. C'est dans cette catégorie que l'on retrouve les migraines et les céphalées de tension (deux pathologies souvent associées chez les enfants).

De ce fait, le diagnostic de migraine est toujours un diagnostic d'élimination, en effet il faut d'abord s'assurer que les maux de tête chroniques ressentis par l'enfant ne sont pas secondaires à une cause organique (3).

Une classification des migraines en 4 grands groupes a été établie par l'International Headache Society (IHS). Elle distingue les migraines avec aura et sans aura, les syndromes apparentés aux migraines et les migraines avec aura probable mais dont un des critères de la migraine avec aura n'est pas rempli. Les critères diagnostics sont détaillés dans les paragraphes ci-dessous (4).

## 1.1. MIGRAINE SANS AURA

Lors de la première consultation qui doit permettre de poser le diagnostic, un examen neurologique complet est réalisé (contrôle des paires crâniennes, de la sensibilité cutanée, contrôle de l'équilibre, test des réflexes ostéo-tendineux). La tension artérielle et le champ visuel sont également contrôlés. Une IRM ou un scanner peut être pratiqué

à l'enfant en début de prise en charge, notamment dans les cas suivants : augmentation récente de la fréquence ou de l'intensité des crises, enfants de moins de 6 ans ou examen neurologique clinique anormal. Un fond d'œil peut également être réalisé. L'objectif de tous ces examens est d'éliminer les causes de céphalée secondaire.

Dans le cas d'un enfant migraineux, l'ensemble des résultats de ces examens doivent être normaux.

Malgré quelques différences de symptomatologie entre les crises migraineuses présentées par les enfants et les adultes, le diagnostic de migraine en pédiatrie est basé sur les 5 critères diagnostiques établis chez l'adulte :

- A: Au moins 5 épisodes céphalalgiques répondant aux critères B et D ci-dessous
- B: Céphalée aiguë durant entre 4 et 72 heures
- C: Céphalée avec au moins 2 des critères suivants : unilatérale, pulsatile, d'intensité modérée à forte et qui sont aggravées par l'activité physique (même une activité de faible intensité)
- D: Au moins 1 des symptômes suivants est associé à la céphalée : photophobie, phonophobie, nausées et/ou vomissements
- E: Absence d'autre cause décelable pour expliquer les maux de tête

Parmi les spécificités cliniques des migraines pédiatriques on retrouve notamment :

- des crises souvent plus courtes, de quelques secondes à 2 heures
- la pratique d'une activité physique peut permettre de calmer la crise
- une longue période de sommeil dans l'obscurité est souvent nécessaire après le début de la céphalée pour permettre la résolution de la crise migraineuse, ce temps (jusqu'au réveil spontané de l'enfant) doit être comptabilisé dans la durée de la crise migraineuse
- une douleur souvent bilatérale voire même concernant l'ensemble de la tête
- les symptômes prédominants pendant la crise de migraine peuvent ne pas être les céphalées mais des vertiges, un flou visuel, un trouble de la sensibilité ou douleurs abdominales
- une fièvre peut accompagner la crise migraineuse

Ces particularités cliniques peuvent parfois retarder le diagnostic de migraine (5).



Du fait de ces disparités de présentations cliniques, l'interrogatoire de l'enfant et sa famille est primordial pour établir le diagnostic de migraine. Lors de cet interrogatoire le médecin recherche notamment :

- la présence d'antécédents familiaux, qui sont présents dans 90 % des cas(2)
- les facteurs déclenchants
- la présence de prodromes ou d'aura(3)

Chez l'enfant il existe souvent une association de migraine et de céphalées de tension. La céphalée de tension est souvent bilatérale, la douleur est moins intense que lors d'une crise migraineuse et ne s'accompagne pas de symptômes digestifs. Elles sont soit épisodiques (moins de 15 jours par mois) soit chroniques (plus de 15 jours par mois). Il est important que l'enfant arrive à faire la différence dès le début de la crise entre ces deux types de maux de tête afin d'éviter la prise inutile de médicaments (2).

## 1.2. MIGRAINE AVEC AURA

Chez certains enfants, une aura est retrouvée. Il s'agit de symptômes apparaissant avant la phase céphalalgique de la migraine.

Comme pour la migraine sans aura, les critères diagnostiques sont identiques à ceux de l'adulte et les mêmes spécificités cliniques peuvent être retrouvées :

- A. Au moins 2 crises répondant au critère B
- B. Au moins 3 des 4 caractéristiques suivantes : - un ou plusieurs symptômes de l'aura totalement réversibles ; - le symptôme de l'aura se développe progressivement sur plus de 4 minutes et si plusieurs symptômes sont associés, ils surviennent successivement ; - la durée de chaque symptôme n'excède pas 60 minutes ; - la céphalée fait suite à l'aura après un intervalle libre maximum de 60 minutes, mais parfois commence avant ou pendant l'aura.
- C. L'examen clinique doit être normal entre les crises. En cas de doute, un désordre organique doit être éliminé par les investigations complémentaires appropriées.

## 1.3. SYNDROMES APPARENTES AUX MIGRAINES

Plusieurs syndromes se manifestant par des symptômes d'apparition cyclique sont inclus dans cette catégorie. Ils sont essentiellement retrouvés chez des enfants présentant par ailleurs des migraines typiques avec ou sans aura. Il s'agit de vomissements cycliques, de migraines abdominales, de vertiges paroxystiques bénins et de torticolis paroxystiques bénins. Ces symptômes ne sont pas toujours suivis de maux de tête ce qui explique qu'ils ne sont pas considérés comme une aura.

### 1.3.1. Vomissements cycliques

Les vomissements cycliques sont définis comme la répétition d'au moins 5 accès de nausées et vomissements intenses répondant aux critères suivants :

- apparition stéréotypée et prédictible des crises
- fréquence minimum de 4 vomissements ou nausées par heure
- durée de la crise entre 1 heure et 10 jours
- absence de symptômes entre les crises
- intervalle libre de 1 semaine minimum entre 2 crises

### 1.3.2. Migraines abdominales

Les migraines abdominales se présentent sous la forme de douleurs abdominales avec au moins 5 récurrences répondant aux critères suivants :

- Caractéristiques de la douleur (au moins 2 des critères suivants):
  - intensité sévère à modérée
  - située au niveau médian, péri-ombilicale ou diffuse
  - sourde ou à type d'irritation
- La douleur doit être associée à au moins 2 des symptômes suivants : pâleur, perte d'appétit, vomissements, nausées.
- Durée : 2 à 72 heures en l'absence de traitement
- Absence de symptôme entre les crises

### 1.3.3. Vertiges paroxystiques bénins

Lors de vertiges paroxystiques bénins, l'enfant doit présenter au moins 5 crises répondant aux critères suivants :

- apparition brutale de vertiges d'intensité forte et qui persistent de quelques minutes à quelques heures. La résolution de la crise est ensuite spontanée et sans perte de connaissance.
- association à au moins un des symptômes suivants : vomissements, pâleur, nystagmus, ataxie, angoisse
- examen clinique neurologique et des fonctions vestibulaires normaux entre les crises

### 1.3.4. Torticolis paroxystiques bénins

Les torticolis paroxystiques bénins sont définis comme la répétition, chez des jeunes enfants, de torticolis répondant aux critères suivants :

- torticolis spontanément résolutifs
- associés à un des symptômes suivants : pâleur, irritabilité, vomissements, ataxie, malaise
- examen neurologique normal entre les crises

L'ensemble des résultats des examens médicaux pratiqués à visée diagnostic aux enfants souffrant de ces différents syndromes doit être normal, comme dans le cas des migraines typiques (4) (6).

## 2. ETIOLOGIES

### 2.1. FACTEURS GENETIQUES (7) (8)

Il est à présent établi qu'il existe une composante génétique dans la survenue des crises de migraine. Des études pangénomiques sont actuellement en cours dans le but de détecter les gènes impliqués dans la pathologie migraineuse. Pour l'heure, seuls des gènes impliqués dans les migraines hémiplésiques familiales ont été identifiés avec certitude.

Les migraines avec aura semblent présenter une composante génétique plus importante que les migraines sans aura. Des études pangénomiques réalisées comparent les profils génétiques d'un groupe de patients atteints à ceux de patients non atteints de migraine. Ces analyses différencient souvent les résultats entre les patients présentant des auras de ceux qui n'en présentent pas. Le seuil de significativité utilisé pour affirmer qu'un gène est impliqué ou non dans la symptomatologie migraineuse est de  $p < 5 \cdot 10^{-8}$  dans la plupart des études. Avant les études pangénomiques, des études ciblées sur des gènes connus comme pouvant influencer sur différents systèmes suspectés d'être impliqués dans la physiopathologie des crises migraineuses ont été réalisées sans réussir à aboutir à des résultats significatifs (canaux ioniques, hormones féminines, sérotonine, dopamine, modification du stress oxydatif au niveau endothélial, cytokines).

Quelques gènes ont malgré tout pu être identifiés :

Une mutation du gène TRPM8, localisé sur le chromosome 2, codant pour un capteur de la douleur sensible au froid a été mise en évidence. Son implication dans les douleurs neuropathiques a déjà été identifiée. Son activation induit l'entrée de calcium dans la cellule. La figure 1 présente la structure de ce récepteur.

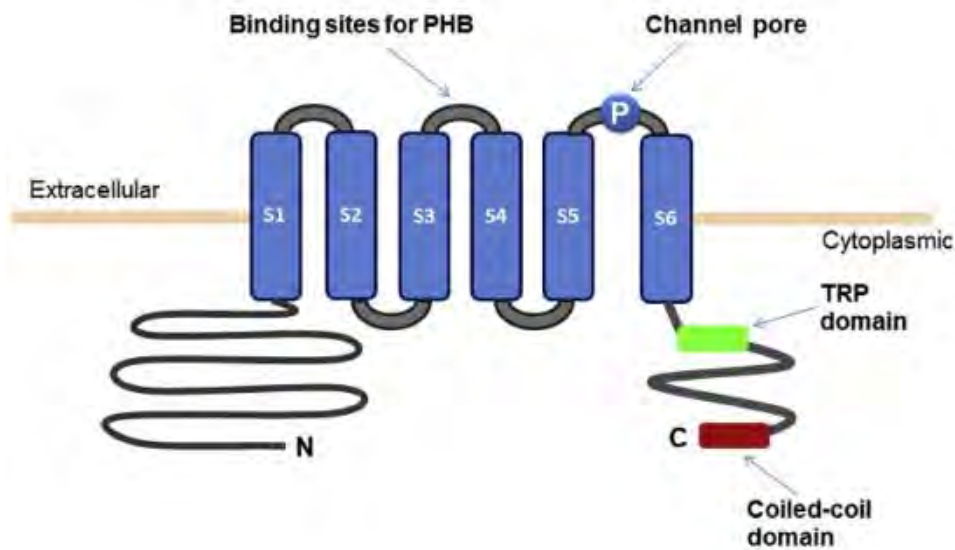


Figure 1: Récepteur TRPM8 (9)

Dans une étude pangénomique publiée en 2010, des modifications au niveau de gènes impliqués dans l'homéostasie du glutamate sur le chromosome 8 ont été identifiées chez des patients souffrant de migraine avec aura (leur présence n'est pas statistiquement significative chez les patients souffrant de migraine sans aura). Un polymorphisme du MTDH impliqué dans la régulation de l'expression du gène SCL1A codant pour le transporteur cérébral du glutamate a été retrouvé. La PGCP (plasma glutamate carboxypeptidase) qui régule la synthèse du glutamate présente également une mutation qui entraîne une augmentation de la synthèse de ce neuromédiateur au niveau neuronal.

Ces deux modifications génétiques entraînent une augmentation, au niveau de la fente synaptique, des concentrations en glutamate (neuromédiateur excitateur). Cela semble provoquer une sensibilité plus importante à la dépression corticale envahissante (qui est à l'origine de l'aura) chez ces patients.

Une autre mutation influençant l'action du glutamate est localisée au niveau du gène LRP1, présent sur le chromosome 12, qui code un récepteur aux lipoprotéines. Il interagit avec le récepteur NMDA (structure présentée en figure 2 et interaction avec LRP1 en figure 3) au glutamate au niveau cérébral et entraîne une modulation de la transmission des informations entre les neurones.

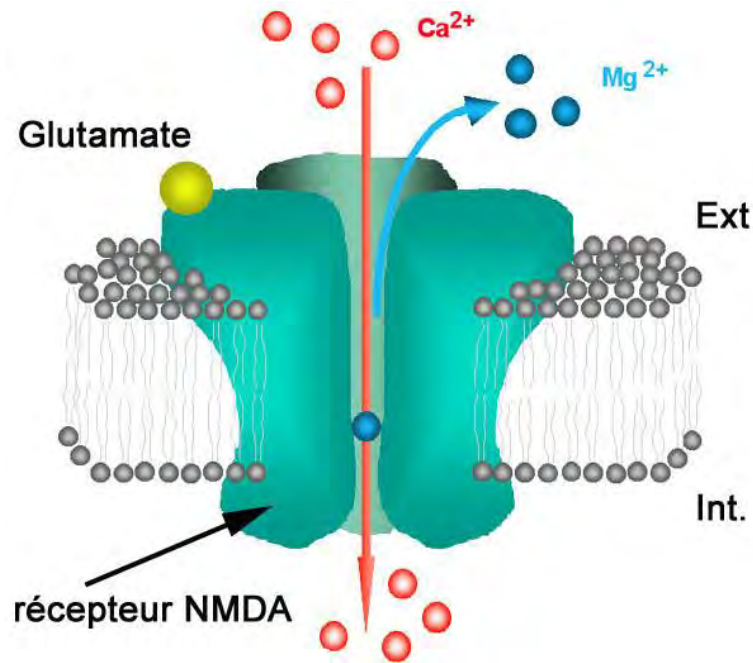


Figure 2: Structure du récepteur NMDA au glutamate (10)

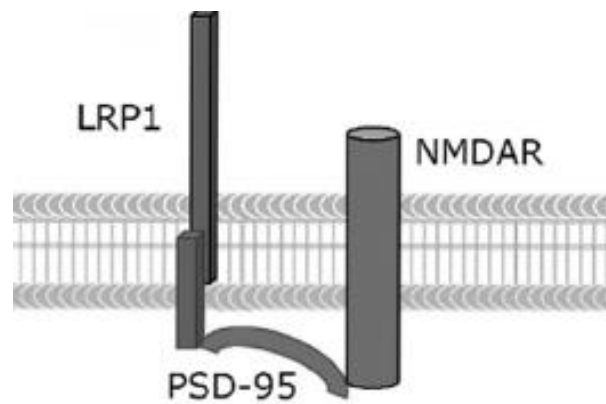


Figure 3: Interaction entre LRP 1 et le récepteur NMDA (NMDAR) au glutamate via la protéine PSD 95 (11)

Le glutamate via son action sur le récepteur NMDA joue un rôle dans l'activation du système trigémino-vasculaire et la sensibilisation du système nerveux central.

Le gène MEF2D code pour un facteur de transcription neuronal, son activation diminue le nombre de synapses excitatrices et joue également un rôle lors du développement du système nerveux central.

## 2.2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Des facteurs déclenchants sont ensuite fréquemment retrouvés, ils varient selon les enfants :

- l'activité physique
- le stress
- le bruit
- la déshydratation
- l'asthénie
- une mauvaise hygiène du sommeil
- un traumatisme crânien (cela peut déclencher une pathologie migraineuse chez un enfant prédisposé)

## 3. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la migraine n'est pas totalement élucidée mais aujourd'hui les scientifiques pensent que la migraine est un phénomène neuro-vasculaire. Pour certains, la composante vasculaire serait la cause principale des symptômes, une vasoconstriction (qui provoquerait une aura chez certains patients) et une vasodilatation lors de l'apparition des maux de tête. D'autres auteurs, en s'appuyant sur des données de génétique observées dans le cadre de la migraine hémiplésique familiale (qui est d'origine monogénique(12)) et sur des données d'imageries réalisées lors de crises migraineuses, pensent que l'origine est initialement neurologique. En effet, une hyperexcitabilité du cortex cérébral et une anomalie de fonctionnement du tronc cérébral sembleraient jouer un rôle dans la symptomatologie des crises migraineuses, la vasoconstriction et la vasodilatation observées au niveau des vaisseaux seraient donc secondaires aux dysfonctions neuronales (5) (13).

### 3.1. LA PHASE PREMONITOIRE (14)(15)

Elle peut se manifester par une fatigue, une irritabilité, une pâleur, des difficultés de concentration, des nausées ou vomissements, une photophobie, une modification de l'expression faciale, une modification de la perception du corps. Ces symptômes ne sont pas ressentis par tous les patients migraineux. Ils peuvent apparaître entre 2 heures et 48 heures avant le déclenchement de l'aura ou de la céphalée.

Une seule étude réalisée sur 103 enfants migraineux s'est intéressée à cette phase et a mis en évidence que 67% des patients présentaient des prodromes. La fréquence de ces symptômes semble augmenter avec l'âge des enfants, mais cela peut être dû aux difficultés de verbalisation des enfants les plus jeunes.

Une hypersensibilité dopaminergique des patients migraineux semble en partie expliquer les symptômes de cette phase prémonitoire. En effet, d'une part les symptômes présentés lors de cette phase sont des effets indésirables fréquents de médicaments d'action agoniste au niveau des récepteurs dopaminergiques. D'autre part, les patients migraineux sont plus sensibles à ce type d'effets indésirables lorsqu'ils sont amenés à utiliser ces agonistes dopaminergiques.

Une modification du flux sanguin au niveau hypothalamique a également été observée lors de cette phase.

### 3.2. L'AURA (13)(16)

Elle se manifeste avant la phase céphalalgique de la migraine mais n'est pas présente chez tous les patients migraineux. Les symptômes retrouvés lors de cette phase sont très variables d'un patient à l'autre, ils peuvent être visuels (phosphène, scotome, réduction du champ visuel), moteurs (hémiplégie), sensitifs (dysesthésie, paresthésie), ou aphasiques (troubles du langage ou de la compréhension).



Le cortex cérébral des patients migraineux présente une hyperexcitabilité ce qui entraîne une activation neuronale de la zone stimulée (visuelle, olfactive, sensitive) supérieure à celle d'un patient non atteint de migraine. Cela serait lié à un excès de libération de glutamate dans la fente synaptique secondaire à la présence de mutations de certains canaux ioniques transmembranaires.

Suite à un stimulus, une hyperactivation neuronale, liée à la sortie de potassium et de glutamate vers l'espace extra-cellulaire et l'entrée de calcium et sodium dans les cellules, se met en place. Elle entraîne localement une augmentation de la perfusion vasculaire. Les neurones ne peuvent alors plus être activés. Cette dépolarisation neuronale se propage dans toutes les directions, c'est la Dépression Corticale Envahissante (DCE), et entraîne des mouvements ioniques qui induisent une hypoperfusion cérébrale étendue et ont pour conséquence une activation du nerf trijumeau et des voies nociceptives.

L'hypoperfusion observée n'est pas toujours secondaire à une DCE. Elle pourrait avoir également comme origine une vasoconstriction artériolaire provoquée par l'activation, au niveau du tronc cérébral, du locus coeruleus et des noyaux du raphé (noyaux vasoconstricteurs).

La dépression corticale envahissante semble surtout retrouvée chez les patients présentant des migraines avec aura alors que l'hypoperfusion est retrouvée même chez certains patients ne présentant pas d'aura.

### 3.3. LA CEPHALEE

Son début peut être secondaire ou non à l'aura.

Dans la migraine, la céphalée résulte de la transmission d'un message nociceptif, provenant des méninges ou de la fosse postérieure, vers les structures cérébrales où le message douloureux est intégré. Dans le cas de la migraine, c'est le système trigémino-vasculaire qui joue un rôle prépondérant (anatomie présentée figure 4) (13).

Les différentes étapes de la transmission du message nociceptif sont présentées de façon chronologique, tout d'abord l'activation des nocicepteurs périphériques puis la transmission de l'influx douloureux vers les zones cérébrales et enfin son expression clinique (résumé figure5).

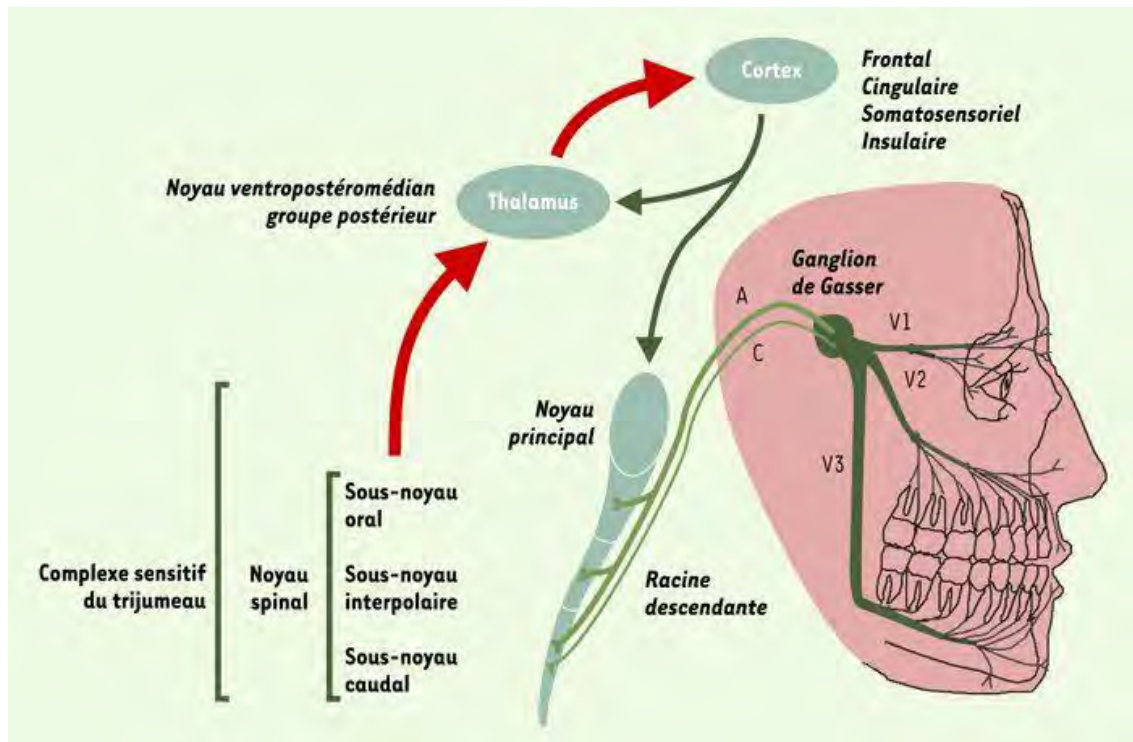


Figure 4: Anatomie du système trigémino vasculaire  
Branches du nerf trijumeau : V1 = branche ophtalmique V2 : branche maxillaire V3 : branche mandibulaire (17)

- Activation périphérique des nocicepteurs : (13) (18) (19) (20)

Les terminaisons libres de la branche ophtalmique du nerf trijumeau (dont le corps cellulaire est situé au niveau du ganglion trigéminal aussi appelé ganglion de Gasser) qui innervent les vaisseaux de la pie-mère ou des nerfs des racines cervicales C1 et C2 qui innervent la fosse postérieure sont majoritairement de type C. Elles comportent des nocicepteurs polymodaux sensibles aux stimulus chimiques (ions potassium, protons, acide arachidonique, monoxyde d'azote), mécaniques (vasodilatation des vaisseaux méningés), physiques et thermiques.

La stimulation des nocicepteurs au niveau de la pie-mère entraîne l'activation des terminaisons nerveuses situées autour des vaisseaux de la dure mère et accentue donc l'influx nociceptif.

L'origine de cette activation n'est pas encore clairement comprise. Elle semble secondaire à une sensibilisation du système trigémino-vasculaire liée à des anomalies de transmissions glutamatergiques ou à un défaut de contrôle inhibiteur des influx nociceptifs (21). L'allodynie cutanée exprimée par les patients, même en dehors des crises migraineuses, pourrait être liée à cette sensibilisation excessive des neurones.

- Transmission de l'influx douloureux vers les zones cérébrales :  
(13) (18) (19) (20)

L'influx nociceptif est ensuite transmis à un neurone secondaire via une synapse située, soit au niveau du noyau caudal localisé dans le tronc cérébral (pour les afférences du nerf trijumeau), soit au niveau du ganglion spinal des cornes dorsales des racines cervicales C1 et C2.

L'activation de ces neurones secondaires provoque la libération de CGRP et de neurokinines (substance P et neurokinine A) au niveau des méninges. Cela induit une accélération de la libération d'histamine par dégranulation des mastocytes, une libération de monoxyde d'azote ainsi qu'une extravasation des protéines plasmatiques.

La présence de ces médiateurs au niveau méningé entraîne la formation d'une inflammation neurogène stérile qui conduit à une vasodilatation des vaisseaux irrigant les méninges. Cela entretient l'activation des nocicepteurs du nerf trijumeau ou des nerfs issus des racines cervicales C1 et C2.

Les neurones secondaires activés au niveau du noyau caudal vont relayer l'influx nociceptif au niveau du noyau salivaire supérieur qui entraîne ensuite l'activation des neurones du noyau sphéno-palatinal et aboutit notamment à la sécrétion de peptide vasoactif intestinal, d'acétylcholine et de monoxyde d'azote au niveau méningé. Cela participe également à l'entretien de la vasodilatation.

L'histamine a une activité pro-inflammatoire et elle induit une sensibilisation des nocicepteurs ce qui a pour conséquence d'augmenter le message nociceptif transmis par les nerfs primaires.

- Transmission de l'influx nerveux (13) (18) (19) (20)

L'influx nerveux se propage du noyau caudé jusqu'au thalamus puis vers le cortex cérébral où l'information douloureuse est intégrée et exprimée par des signes cliniques.

L'hyperactivité du cortex cérébral permet d'expliquer les signes cliniques, tels que la photophobie, la phonophobie, qui sont observés lors d'une crise migraineuse.

- Inhibition de la transmission nociceptive (13) (18) (19) (20)

Au niveau du sous noyau caudal, du noyau du raphé et de la substance grise centrale, des inter-neurones inhibiteurs ou excitateurs vont moduler l'influx nerveux nociceptif avant sa transmission vers les zones d'intégration du cortex et du thalamus. Ces inter-neurones sont issus principalement : du locus coeruleus du noyau du raphé présent au niveau du bulbe rachidien et de la substance grise périaqueducale du mésencéphale. Les neuromédiateurs impliqués dans cette inhibition du message nociceptif sont la sérotonine, le GABA, la noradrénaline et les enképhalines.

Outre sa présence au niveau des voies inhibitrices centrales, la sérotonine a aussi un effet inhibiteur périphérique en se fixant sur les récepteurs 5HT1D et 5HT1B au niveau des terminaisons du nerf trijumeau.

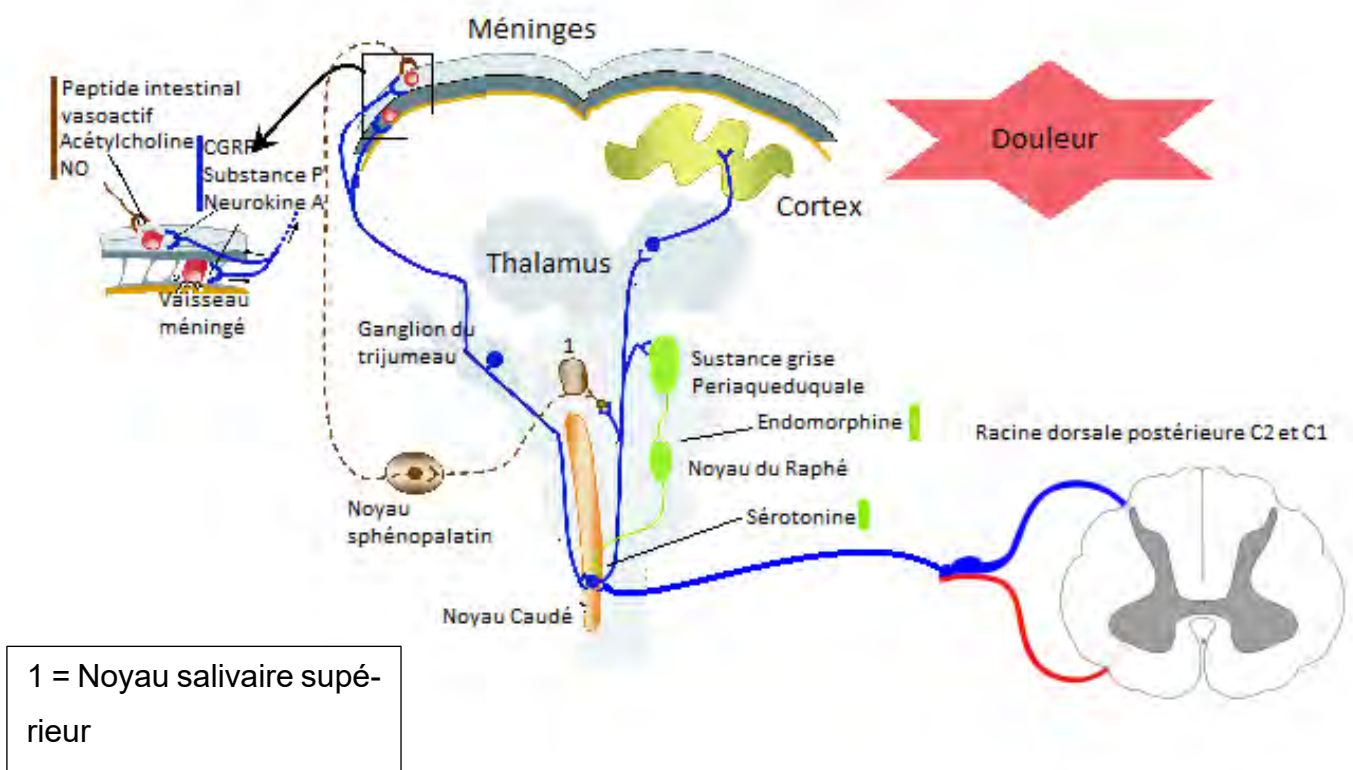


Figure 5: Voies de transmissions de la douleur dans la migraine (18)

## 4. TRAITEMENTS

Les dernières recommandations françaises concernant le traitement de la migraine chez les enfants ont été publiées en 2014 (22). Elles distinguent le traitement de la crise aiguë qui est médicamenteux et la prophylaxie de ces crises pour laquelle, contrairement à l'adulte, des méthodes non médicamenteuses telles que la relaxation, la sophrologie et la psychothérapie seront de préférence utilisées.

Les traitements cités dans les recommandations françaises, américaines et anglaises, lorsque celles-ci divergent, seront présentés dans cette partie.

Les thérapeutiques appartenant aux médecines douces sont de plus en plus utilisés par les familles qui redoutent l'effet des médicaments à long terme sur la santé de leurs enfants.

## 4.1. TRAITEMENTS DE CRISE

### 4.1.1. Traitements médicamenteux (annexe 1)

Les études cliniques qui ont été réalisées afin de démontrer l'efficacité de différents traitements de la crise migraineuse de l'enfant ont inclus des patients âgés de 4 à 18 ans (23). Les critères de jugements utilisés dans les essais cliniques s'intéressant au traitement de la crise migraineuse sont les suivants :

- Critère de jugement principal majoritairement retrouvé :
  - Pourcentage de patients soulagés 2 heures après la prise du médicament sans recours à un traitement supplémentaire
- Critères de jugement secondaires :
  - Pourcentage de patients pour lesquels l'intensité douloureuse a diminué de sévère à modérée
  - Pourcentage de patients ayant nécessité la prise de médicaments supplémentaires pour calmer la crise migraineuse
  - Pourcentage de patients chez qui la douleur migraineuse est réapparue entre 2 heures et 24 heures après le soulagement total de la première crise
  - Pourcentage de patients présentant des nausées après la prise de médicament
  - Pourcentage de patients présentant des vomissements après la prise de médicaments
  - Pourcentage de patient présentant un effet indésirable

Dans de nombreuses études (quelque-soit leur design ou les médicaments testés), la réponse dans le bras placebo est très élevée chez l'enfant (bien plus que chez l'adulte), en effet son efficacité peut atteindre plus de 50% dans le critère "diminution de la douleur de sévère à absence de douleur" (24). De plus les filles semblent mieux répondre au placebo (67%) que les garçons (43%) pour l'ibuprofène par exemple.

Plusieurs explications peuvent être apportées à cette constatation :

- Le choix du critère d'évaluation principal est souvent « la réduction de la douleur 2 heures après la prise du traitement ». Il présente plusieurs limites. Une migraine en pédiatrie peut durer moins de 2 heures même en l'absence de tout traitement. L'enfant peut ne pas se sentir soulagé par le traitement bien que la douleur ait diminué car il considère qu'il n'est pas en capacité de reprendre ses activités habituelles. Les études évaluant la réponse au placebo conseillent donc d'utiliser un critère de jugement s'intéressant plus à une amélioration globale de la symptomatologie.
- Le délai maximum de prise du médicament après le début des maux de tête n'est pas toujours bien défini, or il est essentiel que les traitements de crise soient pris dans les premières minutes suivant l'apparition des symptômes. Ce retard de prise des traitements est souvent lié à l'intrication de migraines et de céphalées de tension chez un enfant. Les traitements de crise de la migraine ne fonctionnent pas sur ce type de maux de tête car la physiopathologie est différente. Pour les céphalées de tension, l'origine est probablement d'origine musculaire ou liée à une dérégulation des systèmes de contrôle de la douleur. La différenciation de ces deux types de maux de tête est parfois difficile pour les familles, ce qui entraîne un retard d'administration des médicaments (25).
- Une analyse séparée des résultats entre les enfants et les adolescents peut permettre de mettre en évidence un effet dans un groupe et non dans l'autre. Plus les enfants inclus sont jeunes et plus la réponse au placebo est importante.
- Le diagnostic de migraine chez l'enfant est moins aisé que chez l'adulte, il y a donc un risque d'erreur de diagnostic et que certains patients inclus souffrent plutôt de céphalées de tension par exemple, qui ne répondent que peu aux traitements de crise utilisés dans le cadre des migraines (26).

Le traitement de première intention de la crise migraineuse chez les enfants et adolescents sont des traitements dits « non spécifiques » de la migraine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ibuprofène (grade A), diclofénac, naproxène, aspirine (accord professionnel) ou le paracétamol (accord professionnel). A noter que l'OMS ne recommande que l'utilisation de l'ibuprofène et du paracétamol dans le traitement de la crise migraineuse (22).

Chez les adolescents de plus de 12 ans avec des crises réfractaires aux AINS, un traitement spécifique de la migraine de la classe des triptans, le sumatriptan en spray nasal peut être utilisé (grade A) (22).

#### 4.1.1.1. Famille des Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS)

##### 4.1.1.1.1. Mécanisme d'action

Lors de la céphalée migraineuse, une inflammation stérile au niveau des méninges était observée. L'une des stratégies utilisées pour traiter la crise migraineuse est donc l'utilisation d'anti-inflammatoire et plus particulièrement les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent l'activité des Cyclo-oxygénases (COX) de type 1 et de type 2.

Les COX sont situées au niveau des membranes cellulaires. Les COX 1 sont constitutivement présentes dans les tissus alors que les COX 2 sont inductibles et leur synthèse est activée par des médiateurs de l'inflammation type Interleukine 1 ou  $TNF\alpha$ .

Elles permettent la production de prostaglandines (par transformation de l'acide arachidonique) dans des localisations très variées. Au niveau de l'estomac les prostaglandines diminuent la sécrétion d'acide gastrique et augmentent la sécrétion de mucus. Au niveau du rein, les prostaglandines assurent le maintien d'un débit sanguin glomérulaire correct grâce à la dilatation de l'artère rénale afférente notamment lors d'état de déshydratation. Au niveau des plaquettes, la COX 1 favorise l'agrégation plaquettaire.

Les prostaglandines, lorsqu'elles sont sécrétées dans un contexte d'inflammation, vont abaisser le seuil d'activation des nocicepteurs et ainsi favoriser la transmission d'un influx nociceptif. Elles ont également un effet chimiotactique vis à vis des mastocytes ainsi qu'une action vasodilatatrice afin d'augmenter la perméabilité des vaisseaux (27).



L'effet recherché dans le cas du traitement de la crise migraineuse est une diminution de l'inflammation siégeant au niveau méningé via l'inhibition des COX 2 grâce à la fixation compétitive et réversible de l'AINS sur le site actif de l'enzyme par rapport à l'acide arachidonique.

#### 4.1.1.1.2. Les effets indésirables

Les AINS pris lors d'une crise migraineuse agiront néanmoins sur les COX 1 et 2 dans l'ensemble de l'organisme et il en résultera parfois l'apparition d'effets indésirables. La prise d'AINS chez un enfant migraineux restant toutefois ponctuelle (2 fois par semaine maximum selon les recommandations) cela limite l'apparition de ces effets indésirables.

Certains enfants se plaignent malgré tout d'effets majoritairement digestifs à type de pyrosis, crampes abdominales, dyspepsie, nausées et vomissements (ces derniers peuvent aussi être un symptôme lié à la crise migraineuse).

L'apparition d'une altération de la fonction rénale par un mécanisme fonctionnel, ou d'une hémorragie digestive reste très rare et est plus fréquemment observée chez des patients traités quotidiennement et au long court (pour des pathologies inflammatoires par exemple) ou présentant des prédispositions (sténose de l'artère rénale, prise concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, insuffisance cardiaque, patient en hypovolémie, ulcère gastro-duodénale).

Ces molécules présentent malgré tout un risque de réaction d'hypersensibilité pouvant aller du rash cutané à l'apparition d'un syndrome de Lyell ou Steven Johnson ce qui peut engager le pronostic vital du patient. Cet effet peut être observé dès les premières prises d'AINS et reste difficilement prévisible.

En cas de fièvre, il doit être recommandé aux parents de demander l'accord à un professionnel de santé avant d'administrer ce traitement car les AINS peuvent diminuer la réponse immunitaire à certaines infections virales ou bactériennes voire en masquer certains symptômes et donc en retarder la prise en charge ou entraîner une aggravation de la symptomatologie. Des cas de fasciite nécrosante à streptocoque A ont notamment été rapportés chez des enfant atteints de la varicelle (28).

#### 4.1.1.1.3. Recommandations

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens les plus souvent utilisés pour traiter la migraine en pédiatrie appartiennent à la classe des aryl-carboxyliques. En première intention, on utilisera l'ibuprofène, bien que les rares études chez l'enfant aient montré une efficacité modeste (23). Néanmoins, c'est l'AINS avec lequel nous avons le plus de recul dans la population pédiatrique (il a été commercialisé pour la première fois en 1969)(29), il figure en première place dans les recommandations de traitement de la crise migraineuse chez l'enfant de plus de 6 mois (22).

#### 4.1.1.1.4. Présentations galéniques

L'ibuprofène existe sous différentes formes galéniques. La forme sirop permet aux enfants ne sachant pas encore avaler les comprimés, avant 5-6 ans en général, de prendre leur traitement. L'autre avantage de cette forme est la facilité pour les parents d'adapter les posologies au poids de leur enfant grâce à l'utilisation de la pipette graduée. Cependant selon les spécialités administrées la dose poids délivrée par le dispositif d'administration correspond soit à 7.5 mg soit à 10 mg par dose poids or la posologie recommandée dans le traitement de la crise migraineuse est de 10mg/kg/prise. La spécialité Advil®, par exemple, dont la pipette graduée en kilogrammes délivre 7.5 mg/ dose poids (posologie à visée antipyrétique et antalgique et non anti-inflammatoire) peut entraîner un sous dosage. Il est donc parfois nécessaire d'utiliser une dose supérieure à la dose poids délivrée par le système d'administration prévu par le fabricant. Dans ce cas, il est important de prescrire la dose à administrer en milligrammes et de prévenir les parents du risque selon la forme qui leur sera vendue (31).

L'ibuprofène est également disponible en comprimés à avaler, comprimés orodispersibles et capsules molles.

#### 4.1.1.1.5. Etudes cliniques

Différentes études ont été réalisées dans la population pédiatrique afin de démontrer l'efficacité de l'ibuprofène.

En 2002, une étude, randomisée en double aveugle, cherchant à évaluer l'efficacité de l'ibuprofène versus placebo dans le traitement aigu de la crise migraineuse a inclus 84 enfants âgés de 6 à 12 ans. La dose d'ibuprofène administrée était de 7.5mg/kg/prise. Le critère de jugement principal était le pourcentage d'enfant dont l'intensité de la céphalée diminuait de sévère/modérée à faible ou absente 2 heures après la prise du traitement. Les critères de jugements secondaires étaient le pourcentage de patients souffrant d'une récurrence de la crise entre 4 heures et 24 heures après la fin de la première crise, le pourcentage de patients nécessitant de reprendre un traitement dans les 4 heures suivant la première prise pour calmer la douleur et enfin le pourcentage de patients avec disparition des signes associés aux céphalées (nausées, vomissements, photo-phonophobie). Dans cette étude, concernant le critère principal, seuls les garçons ont eu une réponse à l'ibuprofène statistiquement supérieure au placebo (respectivement 84% et 43%). Dans le groupe des filles, la réponse est de 65% avec l'ibuprofène et 67% avec le placebo (24).

Une autre étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo réalisée en 1997 a inclus 88 enfants âgés de 4 à 16 ans. Les enfants pouvaient recevoir l'un des trois traitements lors de crises distinctes (l'ibuprofène à 10mg/kg/prise, le paracétamol à 15mg/kg/prise et un placebo). Dans cette étude, le paracétamol et l'ibuprofène ont un effet supérieur au placebo dans la diminution de l'intensité douloureuse au bout de 2 heures (définie comme une diminution de la douleur de plus de 2 points sur une échelle d'évaluation de la douleur comportant 5 points) (31).

Dans une méta-analyse réalisée en 2016 (incluant les deux études précédentes), les auteurs ont considéré que la diminution de la douleur au bout de 2 heures n'était pas un critère de jugement principal suffisant car il ne correspondait pas à l'attente des patients. Ils ont donc étudié comme critère de jugement principal le pourcentage de

patient ne présentant plus de douleur au bout de 2 heures. Dans ce cas, le paracétamol et l'ibuprofène ne sont pas jugés plus efficaces que le placebo malgré l'analyse de plusieurs études (23).

#### 4.1.1.1.6. Autres AINS utilisés

D'autres AINS peuvent être utilisés en pédiatrie pour le traitement des crises migraineuses. Le naproxène chez l'enfant de plus de 6 ans ou plus de 25kg, le diclofénac chez l'enfant de plus de 16 kg et l'aspirine sont également recommandés en seconde intention lorsque l'ibuprofène n'est pas suffisamment efficace (22).

D'autres AINS peuvent être utilisés, par exemple le kétoprofène injectable en milieu hospitalier lorsque la crise est très intense.

#### 4.1.1.2. Famille des triptans

##### 4.1.1.2.1. Mécanisme d'action

Les triptans sont des agonistes des récepteurs 5HT<sub>1D</sub> et 5HT<sub>1B</sub> de la sérotonine. L'activation des récepteurs 5HT<sub>1B</sub> entraîne une vasoconstriction des vaisseaux au niveau cérébral.

La liaison des triptans au récepteur 5HT<sub>1D</sub> entraîne une diminution de l'inflammation au niveau de la dure mère en inhibant la sensibilisation du système trigémino-vasculaire grâce à une diminution de l'extravasation des protéines plasmatiques et une inhibition de la sécrétion de neuropeptides pro-inflammatoires comme le calcitonine gene related peptide (32).

Certains triptans ont également une action d'inhibition de la transmission nerveuse au niveau du noyau caudé via les voies de contrôle issues de la substance grise périaqueducale, ainsi, l'influx nerveux nociceptif n'est pas transmis ou avec une intensité plus faible aux zones cérébrales supérieures (18).

La posologie utilisée varie selon les molécules. En revanche, comme les AINS, les triptans doivent être pris au début de la céphalée pour avoir un maximum d'efficacité. En cas de soulagement insuffisant de la douleur, une deuxième prise peut être utilisée

au moins 2 heures après la première ; il n'est pas recommandé de prendre plus de 2 prises par jour et 6 par mois à cause du risque d'apparition de céphalées induites par l'abus médicamenteux (33).

#### 4.1.1.2.2. Les effets indésirables

Cette classe de médicament est globalement bien tolérée, les effets indésirables principalement retrouvés dans les études cliniques pédiatriques sont de la somnolence, des vertiges, des paresthésies, des nausées, et vomissements (23).

#### 4.1.1.2.3. Recommandations

Pour cette classe de médicaments, les recommandations sont différentes selon les pays.

- Recommandations françaises

En France, une seule molécule appartenant à cette classe de médicament est recommandée en deuxième intention en cas d'échec des AINS et seulement chez les adolescents de plus de 12 ans, il s'agit du sumatriptan. Il possède une AMM chez les enfants à partir de 12 ans car la majorité des études cliniques réalisées avec les triptans ont inclus des adolescents de plus de 12 ans. C'est le premier triptan à avoir été mis sur le marché (22).

- Recommandations au Royaume-Uni :

Contrairement aux recommandations françaises, celles du Royaume-Uni préconisent l'utilisation d'une association d'un triptan et d'un AINS en première intention chez les enfants de plus de 12ans (34).

- Recommandations aux Etats-Unis :

Les antalgiques non spécifiques et les triptans sont recommandés indifféremment en première intention (35).

La FDA a approuvé plusieurs triptans pour le traitement des crises migraineuses en pédiatrie, il s'agit du zolmitriptan (en solution pour pulvérisation nasale, produit non disponible en France), du rizatriptan (en comprimé orodispersible), de l'almotriptan (en comprimé) et du sumatriptan associé au naproxène (en suspension pour pulvérisation nasale, produit non disponible en France).

#### 4.1.1.2.4. Galénique et pharmacocinétique du sumatriptan

En France, le sumatriptan existe sous forme de comprimé, de suppositoire, de solution pour injection sous cutanée et de solution pour pulvérisation nasale.

Seule la forme pour pulvérisation nasale est recommandée en pédiatrie, chez l'adolescent à partir de 12 ans, à la posologie de 10mg par pulvérisation. L'administration peut être renouvelée une fois par 24h (minimum 2 heures après la première prise) si une crise migraineuse réapparaît après que la première ait cédé sous sumatriptan 10mg (33).

De nombreux patients présentent des nausées et vomissements lors des crises migraineuses ce qui rend l'administration de médicaments par voie orale peu adaptée. Pour pallier cette problématique, la voie d'administration nasale a été développée pour les triptans.

Après administration intra-nasale, le sumatriptan est absorbé en deux phases. Dans un premier temps, une partie de la dose est absorbée au niveau de la cavité nasale et ne subit pas l'effet de premier passage hépatique. Une majeure partie de la dose est ensuite absorbée au niveau intestinal après avoir été déglutie.

La figure 8 présente les concentrations sanguines en sumatriptan observées après administration par différentes voies.

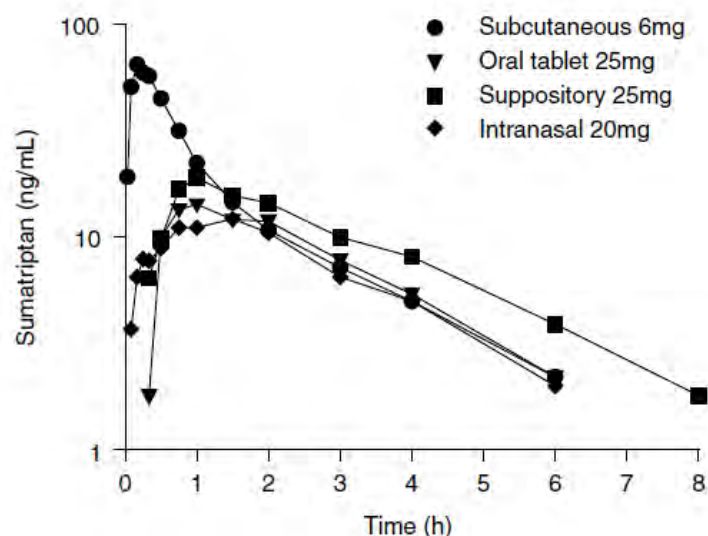


Figure 6: Concentrations sanguines de sumatriptan après administration selon différentes voies (36)

Il existe également une forme injectable du sumatriptan par voie sous cutanée dont la biodisponibilité est de 96% (considérée comme égale à 100% dans les essais de pharmacocinétiques, les biodisponibilités des voies orale et nasale sont exprimées en pourcentage de celle-ci). La biodisponibilité du sumatriptan par voie orale est de 14% alors que par voie intranasale elle atteint 16% (36).

#### 4.1.1.2.5. Essais cliniques

La méta-analyse réalisée sur l'ensemble des essais étudiant les triptans chez l'enfant conclut à une efficacité statistiquement significative de cette classe de médicaments quel que soit la molécule choisie par rapport au placebo. Ces médicaments exposent à un risque d'apparition d'effets indésirables supérieur au placebo (23).

L'almotriptan, le rizatriptan et le zolmitriptan sont considérés comme des triptans de nouvelle génération, ils ont une affinité plus forte pour les récepteurs 5HT<sub>1B</sub> et D que le sumatriptan. Leur biodisponibilité par voie orale est meilleure du fait d'une plus grande lipophilie (70% pour l'almotriptan ; 45% pour le rizatriptan) (32).

Une étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo s'intéressant à l'almotriptan a été réalisée en 2008 chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les

patients recevaient soit 6.25 mg ou 12.5mg ou 25mg d'Almotriptan soit le placebo. L'almotriptan, quelle que soit la dose utilisée est statistiquement supérieur au placebo, pour le critère « disparition de la douleur au bout de 2 heures ». Les données ont ensuite été analysées en séparant les adolescents en 2 groupes selon leur âge, 12-14 ans et 15-17 ans. Les plus âgés ont un taux de réponse au placebo plus faible que dans le groupe des plus jeunes (46.9 vs 62.9% respectivement) et l'almotriptan est donc statistiquement supérieur au placebo pour la disparition de la douleur au bout de 2 heures quelle que soit la dose utilisée, alors que dans le second groupe, il n'y a pas de différence statistiquement significative (37).

Le rizatriptan a été étudié chez les enfants de 6 à 17 ans. Afin de diminuer le biais lié à la réponse au placebo, une étude réalisée en 2012, sur 894 enfants âgés de 6 à 17ans, a exclu les patients répondant au traitement qu'ils avaient reçu (qu'il s'agisse du placebo ou du rizatriptan) dans les 15 minutes après la prise, en considérant que ces patients étaient placebo répondeurs. Dans cette étude, le rizatriptan montre une efficacité supérieure au placebo chez les patients âgés de 12 à 17ans mais pas chez ceux âgés de 6 à 11 ans (38).

Les études pharmacocinétiques réalisées sur le rizatriptan montrent que l'adaptation de la posologie au poids permet d'obtenir une exposition similaire entre les patients de moins de 40kg recevant 5 mg et ceux traités par 10mg (39).

Le zolmitriptan a été étudié chez des adolescents de 12 à 17 ans. La sécurité du zolmitriptan n'a pas été établie lorsqu'il est utilisé pour plus de 4 crises par mois. L'action antalgique apparaît dans les 15minutes suivant l'administration intra-nasale. La réponse à 15minutes était plus faible avec le placebo qu'avec le zolmitriptan (40).

#### 4.1.1.3. Familles des dérivés de l'ergot de seigle

##### 4.1.1.3.1. Mécanisme d'action et effets indésirables

Ces médicaments sont des agonistes des récepteurs à la sérotonine de type 5HT1D



et 5HT1B. Ils ont également une action sur les récepteurs alpha-adrénergiques entraînant notamment des effets indésirables vasculaires et cardiaques (vasoconstriction, modification de la fréquence cardiaque) et dopaminergiques notamment au niveau de l'area postrema pouvant induire des nausées et vomissements.

Etant métabolisés par le CYP 3A4, ils sont sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses. Leur utilisation en association avec un inhibiteur puissant de cette isoenzyme est d'ailleurs contre-indiquée.

#### 4.1.1.3.2. Recommandations

Les dérivés de l'ergot de seigle faisaient initialement partie des traitements de première intention de la crise migraineuse chez l'enfant. Ils ne sont désormais mentionnés qu'en cas d'échec des AINS et des triptans. Certains auteurs les excluent même des possibilités thérapeutiques (41).

L'AMM dans cette indication est désormais restreinte aux enfants de plus de 12 ans pour le tartrate d'ergotamine comprimé et de plus de 16 ans pour la dihydroergotamine en spray nasale.

#### 4.1.1.3.3. Essais cliniques

Une seule étude a été menée chez 13 enfants dont la moyenne d'âge était de 10,3 ans pour évaluer l'efficacité de la dihydroergotamine administrée par voie orale. Les enfants recevaient soit une solution de dihydroergotamine à la dose de 20µg/ kg ou une solution placebo. Si les symptômes n'avaient pas cédé, il leur était possible de recevoir une deuxième administration 1 heure après. Les résultats n'ont pas montré de supériorité de la dihydroergotamine par rapport au placebo (23).

D'autres études ont été réalisées sur la dihydroergotamine administrée par voie intraveineuse. Dans ce cas, elle montre un effet supérieur au placebo (42). En France, la dihydroergotamine n'existe que sous forme orale.

#### 4.1.1.4. L'homéopathie

Les médicaments homéopathiques sont issus de composés d'origine minérale, chimique, animale et végétale. Ces composés sont ensuite dilués dans de l'eau de très nombreuses fois, il s'agit des dilutions hahnemanniennes. Une modification de l'état structurel de la solution semble avoir été observée même lorsque la dilution est telle que le composé originel n'est plus présent dans la solution. L'homéopathie repose sur le fait que la substance administrée chez une personne saine provoque les symptômes de la maladie pour laquelle elle est prescrite et aurait l'effet inverse sur une personne malade.

La forme la plus répandue de médicaments homéopathiques se présente sous forme de granules dans lesquels du saccharose ou du lactose ont été ajoutés. Ces deux composés font partie de la liste des excipients à effet notoire, il convient donc de s'assurer que le patient ne présente pas d'intolérance au lactose ni de diabète par exemple avant d'utiliser ces produits. Il existe également des formes en solution qui sont souvent formulées à base d'alcool et sont donc contre indiquées en pédiatrie.

Peu d'études ont évalué l'efficacité de l'homéopathie dans le traitement de la migraine en pédiatrie. Malgré cela, les études épidémiologiques montrent que l'utilisation de l'homéopathie est de plus en plus fréquente dans les familles d'enfants migraineux, majoritairement dans le cadre d'un traitement de fond (43) (44). L'objectif est de limiter le plus possible l'exposition de leur enfant à un traitement médicamenteux au long cours.

Une étude italienne a montré que 76% d'une cohorte de 124 enfants présentant des maux de tête (migraine ou céphalée de tension) utilisaient des techniques de médecines alternatives pour prendre en charge leur pathologie dont 47% de l'homéopathie. 32% des patients utilisant l'allopathie n'étaient satisfaits des résultats obtenus (45).

Une étude non comparative datant de 2013 a évalué l'efficacité de traitements homéopathiques prescrits chez 209 enfants migraineux âgés de 5 à 15 ans de différents pays (dont 53 français). Les médecins suivant ces patients étaient médecins généralistes ou pédiatres et étaient habitués à prescrire de l'homéopathie. L'homéopathie était utilisée en traitement de fond dans 98% des cas et 82% des patients l'utilisaient comme traitement de crise dont 44% en association avec l'allopathie.

Dans le cadre d'un traitement de fond, seul 2% des enfants utilisaient une association d'homéopathie et d'allopathie (oligoéléments). Les souches les plus fréquemment utilisées étaient : *ignatia amara* 9 CH, *lycopodium clavatum* 15 CH, *natrum midriaticum* 15CH, *gelsemium* 15CH, *pulsatilla* 15 CH, *silicea*, *sulfur*, *bryonia*, *calcareea phosphorica*, *calcareea carbonica*, *kalium phosphoricum* et *sepia officinalis*.

Dans le cadre du traitement de crise, l'association d'homéopathie et d'allopathie était plus fréquente probablement car les recommandations internationales préconisent l'utilisation de traitements médicamenteux dans la prise en charge de la crise ce qui n'est pas le cas de la prévention de la migraine. Les souches les plus utilisées étaient : *Belladonna* 9 CH, *Ignatia amara* 15 CH, *Iris Versicolor* 9CH, *Kalium Phosphoricum* 9CH *Gelsemium* 15 et 30CH, *Nux vomica*, *Apis Melfica*, *Arnica montana*, *Cyclamen europaeum*, *Aconitum napellus*, *Ipeca*, *Sanguinaria canadensis*.

Les résultats de cette étude montrent une diminution du nombre, de l'intensité et de la durée des crises migraineuses (45).

Cette étude présente néanmoins de nombreuses limites. En effet, l'homéopathie n'est pas comparée à un bras placebo. Or la réponse au placebo chez les enfants migraineux est très élevée dans les études cliniques des traitements allopathiques. D'autre part, 15% des patients n'utilisent que des traitements allopathiques lors des crises migraineuses et semblent être inclus dans l'analyse d'efficacité de l'homéopathie.

#### 4.1.2. Traitements non médicamenteux : le Céfaly®

Les traitements médicamenteux actuellement proposés pour le traitement de la migraine chez l'enfant semblent souvent peu efficaces pour plusieurs raisons (efficacité importante du placebo, intrication de céphalées de tension et de migraines, difficulté d'évaluation de la douleur) et de plus, les patients aspirent de plus en plus à des traitements non médicamenteux.

Des études ont été menées depuis les années 1990 sur la stimulation nerveuse de certaines régions impliquées dans la douleur migraineuse grâce à des électrodes implantées en intracérébral pour le traitement de la migraine chronique pharmaco-résistante (crise migraineuse à répétition sans période de rémission pendant plus d'un

mois). La stimulation de l'hypothalamus ventro-postérieur bien que très efficace a été abandonnée car elle a conduit au décès d'un patient suite à une hémorragie intracérébrale. La stimulation des nerfs occipitaux a également été testée et a montré une bonne efficacité (46). Il s'agit d'une méthode invasive bien trop risquée pour pouvoir être proposée aux patients atteints de migraines épisodiques et encore moins à des enfants pour lesquels on sait que certains ne seront potentiellement plus migraineux à l'âge adulte.

Il a donc été développé des techniques de stimulation nerveuse transcutanée se basant sur les mêmes modes d'action mais en utilisant des électrodes positionnées sur la peau et délivrant une neurostimulation transcutanée.

Le Céfaly® est un dispositif médical d'électrostimulation transcutanée du nerf trijumeau. Les impulsions électriques délivrées par l'appareil stimulent de façon sélective certaines racines nerveuses. Plusieurs modes de fonctionnement existent. L'appareil peut délivrer des impulsions à une fréquence de 100 Hz et sera dans ce cas utilisé lors du traitement de la crise migraineuse ou des céphalées de tension, la séance dure alors 1 heure. Il peut également délivrer des impulsions électriques à 60Hz de fréquence afin de prévenir l'apparition de migraines en diminuant l'anxiété et le stress, la séance dure 20 minutes et doit être répétée régulièrement.

A 100Hz, les fibres nerveuses A $\beta$  sont stimulées, cela a pour effet une inhibition de l'influx nociceptif au niveau du système nerveux central.

A 60Hz, ce sont les fibres A $\delta$  qui sont stimulées ce qui entraîne une sécrétion d'endorphines qui participent au relâchement et à la sensation de bien-être. Les endorphines interagissent également avec le système sérotoninergique du système nerveux central. (47)

Les effets indésirables observés lors de l'utilisation de ce dispositif sont : l'apparition de paresthésies et une intolérance cutanée des électrodes (48). A l'heure actuelle, aucune étude n'a été réalisée chez des patients de moins de 18 ans.

## 4.2. TRAITEMENT DE FOND

Le but du traitement de fond chez un patient migraineux est de diminuer la fréquence et l'intensité des crises migraineuses, il est utilisé lorsque celles-ci surviennent de façon trop rapprochée malgré une hygiène de vie adéquate (notamment l'éviction des facteurs déclenchant que le patient et sa famille auront identifiés).

Chez les enfants, il est recommandé d'utiliser en première intention des techniques non médicamenteuses telle que la relaxation, une thérapie cognitivo-comportementale ou le biofeedback.

En cas d'échec de ces techniques, des médicaments peuvent être utilisés notamment, des  $\beta$ -bloquants ou des traitements antiépileptiques. Les recommandations françaises ne préconisent pas l'utilisation d'une classe pharmacologique plutôt qu'une autre.

### 4.2.1. Techniques non médicamenteuses (49)

Seules certaines techniques non médicamenteuses ont été étudiées dans le cadre des céphalées de l'enfant. Il s'agit de la relaxation, de la thérapie cognitivo-comportementale et le biofeedback mais certaines autres techniques telles que la sophrologie, l'hypnose semblent également utiles (41).

Les études sur ces techniques sont difficiles à réaliser car il est impossible d'inclure des enfants et des adolescents présentant uniquement des migraines sans aucun trouble psychologique associé. Le praticien ne peut donc pas s'intéresser uniquement à la prise en charge de la douleur et à l'évaluation de son évolution au fur et à mesure des séances (41).

Les paramètres évalués dans les études s'intéressant à l'intérêt des techniques non pharmacologiques de prévention des migraines sont : la diminution de l'intensité douloureuse lors des crises, la diminution des conséquences fonctionnelles des céphalées et la diminution de la fréquence des crises migraineuses.

En France, ces techniques restent peu utilisées pour plusieurs raisons, l'attachement des patients au médicament (bien que celui-ci régresse), l'incompréhension de ces

techniques, le coût qu'elles représentent (en effet elles ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie).

Ces techniques sont le plus souvent pratiquées par des psychologues, des infirmiers, ou des thérapeutes formés à ces techniques.

Dans le cadre de la migraine, ces techniques ont pour but de modifier la perception douloureuse des patients en leur apprenant à la contrôler. Elles vont également permettre d'apprendre à l'enfant à porter attention aux symptômes précédant l'arrivée de la crise migraineuse et ainsi lui permettre d'agir avant que la crise ne s'installe. Cela permet de diminuer l'anxiété d'anticipation des crises (50).

#### 4.2.1.1. La relaxation / sophrologie / biofeedback

Le but de ces techniques est d'obtenir une détente de l'ensemble du corps, tout d'abord au niveau musculaire puis progressivement psychologique afin que l'enfant puisse diminuer son niveau de stress et également porter son attention sur ses sensations corporelles. Différentes phases vont se succéder lors d'une séance de relaxation, à certains moments le patient doit se mobiliser ou utiliser le toucher, à d'autres, la visualisation mentale est utilisée. A la fin de la séance, les enfants ont souvent la possibilité d'exprimer leur ressenti à travers le dessin, le jeu, ou la parole selon l'âge (51).

Il existe différents types de relaxation. Celle qui a été la plus étudiée dans le cadre des céphalées chez l'enfant est la technique de Jacobson dans laquelle des phases de contraction et relaxation musculaires sont utilisées. Il existe aussi une technique introduite par Shultz dans laquelle le patient est amené à ressentir des sensations de variation de température et de modification de pesanteur au fur et à mesure que le corps se détend. Elle peut être apparentée à de l'auto-hypnose (52).

Certains patients ayant des difficultés à se relaxer ou à ressentir l'effet de leurs émotions sur le corps peuvent être aidés par la méthode de « biofeedback. C'est une technique qui consiste à retranscrire visuellement grâce à un ordinateur des phénomènes physiologiques afin que le patient en prenne conscience. Certains appareils enregistrent par exemple les potentiels d'action de certains muscles, la fréquence cardiaque

ou respiratoire, la température corporelle. Le patient visualise donc plus facilement qu'il se relaxe en voyant la variation de ces paramètres.

Cette technique permet aussi d'aider les enfants à identifier les facteurs déclenchants leurs crises migraineuses. En effet, ils prennent facilement conscience des situations qui génèrent des émotions négatives.

Des applications ont été développées et proposent à l'enfant de progresser dans un labyrinthe au fur et à mesure qu'il se détend. Son avancée est stoppée lorsqu'il ressent une émotion négative puis la progression reprend dès qu'il parvient de nouveau à se détendre. L'enfant voit donc en temps réel l'efficacité des techniques qu'il a apprises (53).

Les techniques d'hypnoses se rapprochent de celle de la relaxation, elles ne figurent pas dans les recommandations de prise en charge de la migraine car la méthodologie des études réalisées est remise en question. En revanche, elle a prouvé son efficacité dans d'autre type de douleur chronique de l'enfant et mérite donc selon certains auteurs d'être essayée si le patient le souhaite (41).

Ces différentes techniques peuvent être utilisées chez des enfants à partir de 4-5 ans.

#### 4.2.1.2. La psychothérapie

Dans le cadre d'enfant migraineux, la psychothérapie va avoir pour but d'améliorer la gestion des émotions liées à la douleur et à l'impact des migraines sur la vie quotidienne. Elle n'est pas proposée uniquement dans le but de traiter d'éventuelles causes psychogènes des migraines (41). Cette thérapie est souvent courte et vise à corriger certains comportements en modifiant la perception d'une situation par le patient.

La répétition des céphalées chez l'enfant peut créer de l'anxiété et du stress par anticipation des prochaines crises avec la peur de n'avoir aucune maîtrise de la douleur, d'être obligé de stopper l'activité en cours. Le cerveau développe alors des « schémas de pensée catastrophiste » qui auront pour conséquence d'amplifier la douleur lors des prochaines crises voire même d'engendrer ces crises. L'objectif de la thérapie est

d'arriver à modifier le schéma de pensée de l'enfant en lui montrant qu'il peut être acteur pour faire diminuer la douleur.

Les études montrent que l'effet de ces thérapies se maintient plusieurs mois après l'arrêt des séances.

Chez les enfants, il est parfois utile que les parents participent aussi à cette thérapie. En effet leur réaction lorsque l'enfant présente une céphalée conditionne en partie la représentation que s'en fera l'enfant.

Ces thérapies peuvent être réalisées en groupe afin de permettre un échange entre les enfants.

#### 4.2.1.3. La réalité virtuelle

La réalité virtuelle est actuellement utilisée dans le traitement de la douleur aiguë par exemple lors de ponction lombaire ou de la pose d'un cathéter veineux en milieu hospitalier.

Des études commencent à s'intéresser à son application dans la douleur chronique. Elle pourrait permettre de diminuer la dramatisation de la douleur et donc de diminuer l'intensité ressentie et ainsi aider à mieux l'accepter (50).

Une étude pilote a évalué l'intérêt de la réalité virtuelle afin d'aider les enfants à mieux adhérer aux techniques de relaxation (54).

#### 4.2.1.4. L'acupuncture

Ces techniques ne font pas partie des recommandations françaises de prise en charge de la migraine pédiatrique mais elles sont néanmoins utilisées par les patients. En cas d'échec ou de contre-indication à l'utilisation du topiramate ou du propranolol en traitement prophylactique des migraines, les recommandations du Royaume-Uni proposent l'essai de 10 séances d'acupuncture sur 5 à 8 semaines (34).

Les mécanismes expliquant l'action de l'acupuncture sur la douleur sont encore mal compris, et plusieurs hypothèses ont été formulées. L'acupuncture entraînerait une



activation des voies inhibitrices de la douleur, et aurait une action anti-inflammatoire (55).

Elle peut être utilisée dans le cadre d'un traitement de crise ou comme traitement de fond. L'effet peut se prolonger jusqu'à plus de 3 mois après la fin du traitement.

Des études l'ont comparée par rapport à de l'acupuncture placebo. L'effet de l'acupuncture est supérieur à celui de la « fausse » acupuncture bien que cette dernière soit plus efficace qu'un comprimé de placebo. L'acupuncture factice consiste selon les études à placer les aiguilles sur des points d'acupuncture non utilisés en routine pour la prise en charge des migraines ou bien les aiguilles ne sont pas laissées en place pendant la durée usuellement utilisée. Le mode d'action de l'acupuncture étant encore mal compris. Il est difficile d'avoir la certitude que cette pratique modifiée de l'acupuncture n'a réellement aucun effet sur le patient, ce qui pourrait expliquer que la réponse au placebo est supérieure par rapport aux études portant sur des médicaments. D'autres auteurs avancent aussi une croyance supérieure des patients en l'efficacité de cette méthode plus naturelle mais également plus invasive que la simple prise d'un comprimé (56).

Elle semble montrer un effet bénéfique pour les patients (réduction de la fréquence des crises) sans être statistiquement supérieure aux médicaments. En revanche, elle expose à moins d'effets indésirables (56).

#### 4.2.2. Traitement de fond médicamenteux (annexe 2)

Les traitements médicamenteux utilisés en prophylaxie de la migraine ne sont recommandés en pédiatrie qu'en cas d'échec des méthodes non médicamenteuses. Aucune molécule utilisée dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte n'a d'AMM en pédiatrie en France dans cette indication.

Les études réalisées recommandent de suivre les patients 6 à 8 semaines après l'instauration du traitement de fond afin d'en vérifier l'efficacité et d'ajuster progressivement la posologie si besoin, mais également de suivre l'apparition des effets indésirables.

De nombreuses molécules ont fait l'objet d'essais cliniques en pédiatrie, des médicaments comme les  $\beta$ -bloquants, des anti-dépresseurs, des antiépileptiques, l'oxyde de

magnésium, les omégas 3. Les médicaments testés sont souvent utilisés chez l'adulte en prophylaxie de la migraine et devant le faible nombre d'études cliniques chez l'enfant, il semble souvent évident de vouloir extrapoler les résultats obtenus chez les adultes aux enfants. Mais dans le cas de la prévention de la migraine cela semble plus compliqué.

Les recommandations n'indiquent aucun critère permettant de cibler les patients nécessitant un traitement de fond. Certains auteurs recommandent d'initier un traitement de fond chez les enfants présentant plus de 4 crises par mois ou chez qui les traitements de crise sont inefficaces ou pour qui les migraines ont un impact fonctionnel important sur leur vie quotidienne (42).

Les résultats des études cliniques concernant les différentes molécules varient selon l'âge des enfants, comme pour les traitements de crise, les enfants de moins de 12 ans répondent mieux au placebo que les adolescents et la molécule testée n'est souvent pas plus active que le placebo. Les études incluent parfois des enfants présentant des céphalées de tension, des migraines épisodiques ou des migraines chroniques, ce qui représente des populations très hétérogène au sein d'une même étude.

Les critères de jugements retrouvés dans les études sont : la réduction d'au moins 50% du nombre de jours de crise de migraine par mois ; la réduction de la durée des crises, l'amélioration du score d'évaluation de la qualité de vie PEDMIDAS.

Devant la multitude de médicaments testés, seules les molécules préconisées dans les recommandations françaises seront présentées.

#### 4.2.2.1. Les $\beta$ -bloquants

Les  $\beta$ -bloquants sont des molécules antagonistes des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques au niveau vasculaire, ils provoquent ainsi une vasodilatation. Ils ont également une faible activité antagoniste sur le sous type  $\beta_1$ -adrénergique situé préférentiellement au niveau cardiaque et responsable d'une diminution de la contractilité et de la fréquence cardiaque, donc une diminution du débit cardiaque et donc de la pression artérielle.

Deux  $\beta$ -bloquants sont cités dans les recommandations françaises, le métoprolol à la dose de 25 à 50mg/j et le propranolol entre 2 et 4 mg/kg/j (22).

Comme tous les  $\beta$ -bloquants, ces médicaments exposent à un risque d'hypotension, de somnolence, de déséquilibre d'un asthme (via l'action sur les récepteurs  $\beta_2$  présents au niveau des bronches). Ils sont peu utilisés chez l'enfant car ils entraînent fréquemment une intolérance aux exercices physiques par diminution de l'adaptation des systèmes cardiaque et vasculaire à ces derniers (57).

Seule une étude réalisée en 1974 a mis en évidence l'efficacité du propranolol dans le traitement prophylactique des crises de migraine en pédiatrie. Les dernières études réalisées pour évaluer l'efficacité du propranolol par rapport à un placebo peinent à montrer une réelle efficacité en pédiatrie (42).

#### 4.2.2.2. La Flunarizine

La flunarizine est un inhibiteur des canaux calciques notamment au niveau cérébrovasculaire. Son utilisation dans le traitement de fond de la migraine pédiatrique est recommandée en France à la posologie de 5mg/j chez l'enfant de plus de 10ans. Les effets indésirables fréquemment observés sont une somnolence et une prise de poids (58).

Il est à noter que cette molécule n'est actuellement pas autorisée aux Etats-Unis par la FDA.

De nombreuses études ont été réalisées sur cette molécule dans les années 1980 à 1990. En 1988, 70 enfants âgés de 5 à 11 ans ont participé à une étude randomisée en double aveugle, avec crossover. Pendant 12 semaines les enfants prenaient 5 mg de flunarizine par jour ou un placebo puis après 4 semaines sans traitement, les bras étaient inversés. La fréquence et la durée des crises migraineuses ont été étudiées. Seul le paracétamol à la dose de 5 à 10mg/kg/prise était autorisé en traitement d'une crise migraineuse.

6% des patients sous flunarizine quittèrent l'étude du fait d'apparition d'effets indésirables ou de manque d'efficacité et 16% dans le groupe placebo à cause d'une inefficacité du traitement. La flunarizine entraîne une diminution statistiquement significative de la fréquence et la durée des migraines au bout de 3 mois de traitement et cette action semble se maintenir plusieurs mois après l'arrêt du traitement (59).

Dans cette étude, on peut se demander si le traitement de crise pris par les enfants était réellement adapté à la situation. En effet, les dernières études montrent que le paracétamol à la dose de 15mg/kg/prise ne présente pas d'efficacité dans le traitement de la crise migraineuse chez l'enfant. Est-il donc possible de considérer que ces patients étaient convenablement traités avant la mise en place du traitement de fond.

L'une des plus récente étude datant de 2012 a été réalisée en Corée du Sud, elle compare la flunarizine au topiramate. 475 enfants âgés de 6 à 18 ans et souffrant de plus de 10 jours de migraine par mois ont été inclus. La flunarizine était utilisée à la posologie de 5 ou 10mg/j et le topiramate entre 25 et 100mg/j. Seuls les patients ayant reçu au moins 3 mois de traitement ont été inclus dans l'analyse statistique soit 261 patients. Les patients étaient déclarés comme répondeurs s'ils ne présentaient plus de migraine ou une diminution de 50% du nombre de jours de migraine par mois après 3 mois de traitement. Les résultats montrent que 80% des patients répondaient à la flunarizine et 81% au topiramate. Ces taux de réponse étaient comparables chez les patients âgés de 6 à 12 ans et de 13 à 18ans (60).

Cette étude présente néanmoins des limites. En effet, la flunarizine est comparée à un traitement (le topiramate) qui ne montre pas toujours une efficacité supérieure au placebo dans les études cliniques. D'autre part, les patients ayant arrêté la prise du traitement pour cause d'apparition d'effets indésirables et d'absence d'efficacité ont été exclus de l'analyse statistique.

Dans cette étude, la flunarizine est considérée comme le traitement de référence par rapport au topiramate. Pour cela elle s'appuie sur les résultats d'une méta-analyse réalisée en 2003 qui conclue à l'efficacité de la flunarizine (61). Cette méta-analyse n'a pas été mise à jour et les critères de sélection des études ne correspondent plus à ceux utilisés actuellement.

#### 4.2.2.3. L'amitryptiline

L'amitryptiline est un antidépresseur tricyclique qui inhibe la recapture pré-synaptique de la sérotonine et de la noradrénaline. Il a également une action sédative grâce à son activité antihistaminique sur les récepteurs H1.

Cette molécule est initialement un antidépresseur, qui n'est plus utilisé en première intention du fait de ses effets anticholinergiques source de nombreux effets indésirables à type de : troubles du rythme cardiaque et allongement de l'espace QT (un ECG doit systématiquement être pratiqué avant l'initiation du traitement), confusion, cauchemar, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation visuelle et prise de poids.

La posologie recommandée en France est de 3 à 10 mg/j (23). Elle existe sous forme de gouttes dosées à 1 mg. Les comprimés ne peuvent pas être utilisés car ils sont dosés à 25 ou 50mg et ne sont pas sécables.

Une étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo a été réalisée en 2016 chez 361 enfants âgés de 8 à 17 ans présentant plus de 4 jours de migraine par mois. Elle a comparé le topiramate à l'amitryptiline et au placebo. La posologie d'amitryptiline utilisée était de 1mg/kg/j. Cette dose était progressivement atteinte sur une période de 8 semaines, puis maintenue pendant 16 semaines. L'objectif principal était d'évaluer le nombre d'enfants bénéficiant d'une diminution d'au moins 50% du nombre de jours avec une migraine en comparant la période de 28 jours pré-traitement et les 28 derniers jours de la période de traitement. L'évaluation de l'amélioration de la qualité de vie via l'échelle PEDMIDAS et le taux d'apparition d'effets indésirables étaient deux objectifs secondaires de l'étude.

Cet essai a été interrompu prématurément car aucun des deux médicaments n'apportait de bénéfice par rapport au placebo ; en revanche, ils exposaient à un risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables (une tentative de suicide a eu lieu parmi les patients appartenant au groupe recevant le topiramate). Pour l'amitryptiline, 52% des patients présentaient une réduction de 50% des jours de migraine par mois contre 61% pour le placebo. Les auteurs n'ont pas noté de corrélation entre le taux réponse au placebo ou au médicament et l'âge des enfants. Il n'a pas été montré d'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo. Le taux d'apparition d'effets indésirables était supérieur dans le groupe amitryptiline (une syncope et 3 altérations de l'humeur ont été notifiées comme effets indésirables graves) par rapport au groupe placebo (62).

Une étude associant des techniques non médicamenteuses (essentiellement sur l'hygiène de vie) à du propranolol ou de l'amitryptiline a été effectuée en 2012 sur 118 patients âgés de 4 à 18 ans. Les traitements étaient utilisés à faible posologie, 0.4mg/kg/j (augmentée à 0.81mg/kg/j en cas de non réponse) en deux prises pour le propranolol et 0.26mg/kg/j en une prise pour l'amitryptiline. Le taux de réponse était identique entre les 2 groupes. Environ 80% des patients présentaient une réduction de plus de 50% de la fréquence des crises migraineuses. L'amitryptiline était, en revanche, moins bien tolérée (63).

#### 4.2.2.4. Le Topiramate

Initialement utilisé comme antiépileptique, cette molécule a montré une efficacité dans la prophylaxie chez les enfants souffrant de migraine épisodique.

Le topiramate entraîne différents effets ayant pour conséquence une diminution de l'excitabilité neuronale. Il augmente la fixation du GABA sur les récepteurs GABA<sub>A</sub> ce qui augmente l'hyperpolarisation des neurones via une entrée d'ions chlore, le neurone ne peut ainsi plus être excité. Il inhibe les transmissions glutamatergiques sur les récepteurs de type Kainate et AMPA (qui entraîne l'entrée de sodium et la sortie de potassium du neurone) et il inhibe les canaux sodiques voltage-dépendants responsables de la dépolarisation des neurones (64).

Une contraception efficace doit être utilisée chez toute femme en âge de procréer et le traitement doit être interrompu pendant la grossesse (57).

Le topiramate fait partie des molécules citées dans les recommandations françaises dans le traitement de fond de la migraine pédiatrique à la posologie de 50 à 100mg/j (23).

Ce médicament a reçu l'accord de la FDA dans le traitement prophylactique de la migraine chez les enfants de 12 à 17ans (42).

Les effets indésirables retrouvés lors des essais cliniques étaient l'apparition de paresthésie, d'asthénie, d'anorexie, de somnolence, d'infection respiratoire haute, d'une sécheresse buccale et de troubles de la mémoire.

Une étude randomisée en double aveugle et contrôlée versus placebo a été réalisée en 2009 chez 141 adolescents (106 randomisés) âgés de 12 à 17 ans présentant entre 3 et 14 jours de migraine par mois. Après une période de sevrage de 4 semaines des traitements de fond éventuellement pris par le patient avant l'étude, il recevait soit un placebo soit le topiramate initié à 25mg/j puis augmenté jusqu'à 50mg/j ou 100mg/j selon le bras de randomisation, réparti en deux prises par jour. Pendant l'essai, les adolescents pouvaient utiliser le traitement de crise qui leur était habituellement prescrit à la condition de ne pas excéder 14 jours de traitement par mois.

63% des patients inclus dans le bras 50mg/j prenaient effectivement cette dose à la fin de la période de traitement en double aveugle de 12 semaines et 51% dans le bras recevant 100mg/j. Ces modifications posologiques étaient liées à des réductions de dose, une mauvaise observance ou des erreurs de dispensation par les centres investigateurs. Six patients ont quitté l'étude suite à l'apparition d'effets indésirables. Seule la dose de 100mg/j a montré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo dans la réduction du pourcentage du nombre de migraines mensuelles, entre la période pré-traitement et la période de traitement. Le taux de diminution du nombre de jours de migraine par rapport à la période pré-traitement était un objectif secondaire de l'étude, il était de 45% pour le bras placebo, 46% pour le bras recevant 50mg/j et 83% pour celui traité à 100mg/j.

Le taux d'apparition d'effets indésirables n'a pas été comparé entre les groupes recevant du topiramate et celui recevant le placebo (65).

L'étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, réalisée en 2016 chez 361 enfants âgés de 8 à 17 ans présentant plus de 4 jours de migraine par mois, comparant le topiramate à l'amitryptiline et au placebo (déjà présentée dans le paragraphe concernant l'amitryptiline) utilisait le topiramate à une posologie de 2mg/kg/j. Pour le topiramate, 55% des patients présentaient une réduction de 50% des jours de migraine par mois contre 61% pour le placebo. Les auteurs n'ont pas noté de corrélation entre le taux réponse au placebo ou au médicament et l'âge des enfants. Il n'a pas été montré d'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo. Le taux

d'apparition d'effets indésirables était supérieur dans le groupe traité avec le topiramate (une tentative de suicide a été recensée comme effet indésirable grave) par rapport au groupe placebo (62).

#### 4.2.2.5. L'Oxétorone et Le Pizotifène

Ces deux médicaments sont des dérivés des antidépresseurs tricycliques. Ils ont une action antagoniste sur les récepteurs 5HT<sub>2</sub> de la sérotonine ce qui diminue la libération de sérotonine par les plaquettes au niveau de la zone où siège l'inflammation neurogène diminuant ainsi la transmission nociceptive.

Par ailleurs, ils ont également une action antihistaminique via les récepteurs H<sub>1</sub>. L'antagonisation de ces derniers a pour conséquence de diminuer la dégranulation des mastocytes, donc la libération d'histamine pro-inflammatoire, au niveau méningé. Ils présentent également une action anticholinergique pouvant provoquer des effets indésirables (66) (67) (19) (68).

L'oxétorone est recommandé en France à une posologie de 15 à 30mg/j (23). Il se présente sous la forme de comprimés sécables dosés à 60mg. Cette molécule n'a fait l'objet d'aucune étude en pédiatrie.

Les recommandations françaises indiquent que le pizotifène peut être utilisé chez les enfants de plus de 12 ans à la posologie de 1mg/j (23).

Ce médicament n'est pas disponible aux Etats-Unis.

Les effets indésirables couramment rencontrés sont une somnolence et une prise de poids.

Une étude randomisée avec crossover, réalisée en 1986 chez 47 enfants âgés de 7 à 14 ans a testé l'efficacité du pizotifène versus placebo. Les enfants ont reçu pendant 3 mois le médicament à la posologie 0.5mg deux à trois fois par jour puis les 3 mois suivant le placebo ou inversement selon le bras de randomisation. Les résultats ne montrent pas de différences significatives de réduction de la fréquence, de la durée ou de l'intensité des crises migraineuses entre le pizotifène et le placebo (67).

Une méta analyse réalisée en 2003 arrive aux mêmes conclusions avec comme critère de jugement la réduction de 50% du nombre de jours de migraine par mois (61).



Une étude a débuté en 2010 pour évaluer l'efficacité du pizotifène et du propranolol dans la prévention de la migraine chez des enfants de 5 à 16 ans (66). Les résultats ne sont pas disponibles actuellement.

#### 4.3. NOUVEAUX TRAITEMENTS DE PREVENTION DE LA MIGRAINE (69) (70) (71) (72)

Des anticorps monoclonaux ciblant le CGRP (Galcanezumab, Eptinezumab et Fremanzumab) ou son récepteur (Erenumab) sont actuellement en cours d'étude dans la prévention de la migraine.

Lors de l'administration sous-cutanée, le pic plasmatique est atteint en 2 à 8 jours (69).

Une fois administrés, ils sont dégradés par phagocytose au niveau du système réticulo-endothélial mais également grâce à des phénomènes d'endocytose ou par l'action de lysosomes.

Le tableau 1 présente les différences en termes de production, de voie et de fréquence d'administration de ces différentes molécules.

*Tableau 1: Différences entre les anticorps-monoclonaux anti CGRP*

Molécules	Production	Voies d'administration	Fréquences d'administration
Galcanezumab	Cellules d'ovaires de hamsters chinois	Sous-cutanée	Mensuelle
Fremanezumab	Cellules d'ovaires de hamsters chinois	Sous-cutanée	Mensuelle ou trimestrielle
Eptinezumab	Levures	Intra-veineuse	Trimestrielle
Erenumab	Cellules d'ovaires de hamsters chinois	Sous-cutanée	Mensuelle

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des essais cliniques sont l'apparition d'infections du haut appareil respiratoire et une réaction au point d'injection. Ces médicaments semblent donc être bien tolérés, ce qui n'est pas le cas des traitements médicamenteux utilisés dans la prophylaxie migraineuse. En effet, on assiste fréquemment à une impossibilité d'atteindre une dose efficace du fait de l'apparition d'effets indésirables. De plus leur effet clinique est assez long à observer ce qui conduit souvent les patients à interrompre précocement leur utilisation.

L'effet des anticorps monoclonaux anti-CGRP se manifeste dans les jours suivant la première injection.

L'Erenumab a reçu l'autorisation de mise sur le marché au Canada et aux Etats-Unis dans l'indication de prévention de la migraine.

La fédération européenne de guidelines s'intéressant aux maux de tête recommande l'utilisation de ces médicaments dans le traitement de prévention de la migraine sans pouvoir les positionner par rapport aux traitements existant du fait du manque de données en vie réelle. En effet, le CGRP a un rôle vasodilatateur à différents niveaux de l'organisme, notamment du cœur, des muscles squelettiques et du système gastro-intestinal. Lors des essais cliniques, aucun effet indésirable concernant l'action des traitements sur les autres localisations du CGRP n'a été identifié. Cependant, les patients atteints de pathologies touchant ces organes n'ont pas été inclus, on ne connaît donc pas l'impact de ces anticorps sur un patient présentant une pathologie préexistante.

En juin 2018, une étude de phase 1 chez des enfants de moins de 18 ans a débuté avec l'erenumab.

## PARTIE 2 :

ANALYSE EPIDEMIOLOGIQUE ET ETUDE DE  
L'ADHESION A LA PRISE EN CHARGE DE LA  
POPULATION D'ENFANTS CONSULTANT DANS  
LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE DE LEUR  
MIGRAINE POUR LA PREMIERE FOIS

# 1 CONTEXTE

La migraine en pédiatrie est une maladie sous diagnostiquée, cela est en partie lié au fait que sa présentation clinique peut être extrêmement diverse et ne correspond pas toujours précisément aux critères de classification de l'IHS (2).

De nombreuses familles dont les enfants souffrent de migraine expriment des difficultés à prendre en charge correctement la pathologie de leur enfant. Elles jugent les traitements médicamenteux prescrits à leur enfant peu efficaces (il s'agit majoritairement de l'ibuprofène et du paracétamol).

Une consultation médicale dédiée à la prise en charge des maux de tête en pédiatrie existe sur l'Hôpital des Enfants depuis 2009 et permet de voir environ 1000 enfants par an (dont 600 ont finalement un diagnostic de migraine). Cette consultation permet aux enfants d'être suivis par un neuro-pédiatre ou un pédiatre spécialisé dans la prise en charge de la douleur et une psychologue.

La prise en charge qui leur est alors proposée comporte le plus souvent un traitement de crise médicamenteux à base d'ibuprofène, associé à la pratique de méthodes non pharmacologiques en traitement de fond ainsi qu'à des recommandations concernant les habitudes de vie et notamment l'éviction des facteurs déclenchants. La mise en place de ces mesures par le patient et sa famille est essentielle en vue de diminuer la fréquence et l'intensité des crises migraineuses. Leur adhésion au projet de soins est donc primordiale dans le cadre de cette maladie chronique.

Selon les auteurs, l'adhésion recouvre la même notion que l'observance, mais d'autres incluent dans adhésion les motivations du patient à suivre les recommandations du médecin. L'observance concerne uniquement le comportement du patient lors de la prise des traitements prescrits selon les recommandations du médecin (moment de prise, durée). Cette dernière peut être évaluée grâce à des méthodes dites directes correspondant à des paramètres mesurables comme le dosage sanguin du médicament ou l'utilisation d'un pilulier électronique. Des méthodes indirectes telles que la réponse à un questionnaire ou l'évaluation de la qualité de vie peuvent également être utilisées. L'observance est l'équivalent de compliance en anglais (73).

L'étude de l'adhésion permet donc d'évaluer si le patient suit les conseils de son médecin mais également quel est son niveau d'acceptation de ceux-ci (73). Dans le cas

de la migraine, si l'enfant et ses parents n'adhèrent pas à la prise en charge psychologique ou aux techniques de relaxation, cela peut avoir un impact sur l'efficacité de ces mesures.

Nous avons donc souhaité réaliser une analyse descriptive de la population consultant à l'Hôpital des Enfants pour la prise en charge de leurs migraines et évaluer l'adhésion des enfants et de leurs familles au projet de soins proposé par le médecin hospitalier lors de la consultation.

## 2 OBJECTIFS

- **En objectif principal** : Evaluer l'adhésion des enfants et de leur famille au projet de soins proposé par le médecin
- **En objectifs secondaires** :

Déterminer des facteurs pouvant influencer l'adhésion des patients et de leur famille à la prise en charge proposée :

- Les données épidémiologiques (âge et profession des parents, âge de l'enfant)
- La compréhension par le patient et sa famille du message médical délivré lors de leur première venue à la consultation migraine (importance de l'éviction des facteurs déclenchants, intérêt des examens complémentaires, moment de prise optimal des traitements prescrits),
- Les éventuelles difficultés que rencontrent les familles lors de l'administration du traitement qui peuvent constituer un frein à une observance optimale (forme galénique non adaptée, possibilité pour l'enfant de prendre ou non son traitement dans le cadre scolaire),
- Le recours à des thérapeutiques autres que celles prescrites,
- La crainte des familles par rapport au risque que peut constituer le traitement pour la santé de leur enfant

Réaliser une étude épidémiologique descriptive de la cohorte de patients répondant aux critères d'inclusion et les facteurs pouvant influencer la fréquence des crises migraineuses.

### 3 MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude prospective non interventionnelle.

#### 3.1 POPULATION ETUDIEE

##### ○ Critères d'inclusion

- Tout enfant (< 18 ans), quel que soit son âge, consultant pour la première fois dans le cadre de la consultation dédiée aux maux de tête de l'Hôpital des Enfants et chez qui un diagnostic de migraine a été posé.
- Durée d'inclusion : date de consultation comprise entre le 1er Septembre 2018 et le 1er février 2019
- Pour l'étude de l'adhésion : Seuls les patients dont les familles ont accepté d'être recontactées par mail ont été inclus dans l'étude de l'adhésion.

##### ○ Critères d'exclusion

- Patients déjà connus de la consultation migraine
- Familles refusant d'être recontactées par mail pour l'analyse de l'adhésion
- Patients présentant des maux de tête d'origine non migraineuse (hors céphalées de tension qui sont souvent associées aux migraines)

La population cible de notre étude épidémiologique comprenait donc l'ensemble des patients consultant pour la première fois pour la prise en charge de leurs maux de tête et pour lesquels un diagnostic de migraine avait été posé. L'analyse de l'adhésion n'a été réalisée que sur un échantillon de cette population car ils n'accepteront pas tous de répondre.

## 3.2 METHODE DE RECUEIL

### 3.2.1 Dans le cadre de l'analyse épidémiologique de la population

Un recueil de données prospectif a été effectué sur l'ensemble des patients répondant aux critères d'inclusion grâce au Dossier Patient Informatisé, présent dans le logiciel Orbis®, dans le but d'avoir une description de notre population cible.

La liste des patients a été fournie au fur et à mesure via la transmission des plannings de consultations des différents praticiens participants au suivi des enfants souffrant de maux de tête.

Les données ont été extraites du compte rendu médical établi lors de la consultation ayant permis de poser le diagnostic de migraine.

Les données suivantes ont été recueillies :

- Age, sexe, niveau scolaire de l'enfant
- Age et profession des parents
- Présence d'antécédents familiaux de migraine
- Liste des symptômes associés aux crises migraineuses
- Liste des facteurs déclenchants identifiés
- Fréquence des crises migraineuses
- Taux d'absentéisme scolaire lié aux migraines
- Résultat de l'imagerie si elle a été réalisée avant la consultation
- Existence d'un suivi psychologique avant la consultation
- Présence ou non d'une correction ophtalmologique
- Type de traitement mis en place avant la consultation par médecin généraliste
- Présence de céphalées de tension associées
- La présence ou non des règles lorsque la patiente est une fille

Ces données ont été enregistrées de façon anonyme dans un tableur Excel.

### 3.2.2. Dans le cadre de l'ETude de l'Adhésion dans la Migraine de l'Enfant (ETAMINE)

#### 3.2.2.1. Elaboration du questionnaire et évaluation de l'adhésion

Aucune échelle validée et existante ne nous permettait de réaliser cette étude, nous avons donc créé un questionnaire destiné aux enfants et un autre destiné à leurs parents.

Les études publiées portant sur l'adhésion des patients atteints de migraine s'intéressent principalement aux patients adultes ayant un traitement de fond médicamenteux (or chez l'enfant, le traitement de fond préconisé s'appuie sur des méthodes de relaxation ou un suivi psychothérapeutique).

Afin de pouvoir réaliser une analyse statistique de l'adhésion des patients à la stratégie thérapeutique proposée, un barème à points a été déterminé en fonction de leurs réponses à certaines questions.

L'adhésion du patient et de sa famille a été quantifiée grâce aux réponses aux questions 4 (item : b,f,g,i,j) ; 5 ; 6 et 7 (item a) du questionnaire parent et aux réponses aux questions 3b et 5 du questionnaire destiné aux enfants. Les questionnaires sont présentés en annexe 3.

Nous avons créé un score sur 24 points (ou 20 pour l'analyse ne concernant que les réponses des parents) ; plus la note est élevée, plus le patient est adhérent.

Le barème de calcul du score d'adhésion est présenté en annexe 4.

Nous avons ainsi établi une gradation de l'adhésion :

*Tableau 2: Niveau d'adhésion selon le score obtenu grâce aux réponses au questionnaire*

<b>Niveau d'adhésion</b>	<b>Score parent + enfant</b>	<b>Score parent</b>
<b>Adhérent</b>	24-19	20-15
<b>Moyennement adhérent</b>	18-12	14-10
<b>Peu adhérent</b>	11-6	9 – 6
<b>Pas du tout adhérent</b>	5-0	5 – 0

Les réponses aux questionnaires enfants et parents étant anonymes, la correspondance entre un enfant et un parent a été établie si l'âge et le sexe de l'enfant et le traitement utilisé en cas de crise étaient identiques entre les 2 questionnaires. En cas de doute, la date de réponse nous a permis de départager certaines situations.



Le score d'adhésion est donc calculé soit uniquement avec la partie concernant les réponses des parents soit grâce à l'association des réponses des parents et de leur enfant.

Afin de déterminer si la dose de médicament administrée à l'enfant était correcte et ainsi pouvoir coter l'adhésion, la dose déclarée par les parents a été divisée par le poids de l'enfant.

#### 3.2.2.2. Mode de recueil

Le questionnaire a été envoyé par mail aux parents et aux enfants 1 mois après leur venue en consultation grâce à un lien google-form. Cette durée a été choisie afin de permettre à la famille et au patient de mettre en application la stratégie thérapeutique qui leur a été proposée lors de la consultation.

Les questionnaires n'ont été adressés qu'aux familles ayant accepté de participer à l'étude et ayant communiqué leur adresse mail lors de la consultation.

Dans le cas où l'enfant était trop jeune pour répondre au questionnaire qui lui était destiné, il pouvait se faire aider de ses parents.

Les réponses ont été collectées de façon anonyme. Afin d'éviter qu'un patient remplisse le questionnaire plusieurs fois, une seule réponse par adresse mail pour chacun des deux questionnaires a été autorisée.

### 3.3. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables qualitatives ont été décrites par des effectifs et des pourcentages et les variables quantitatives par des moyennes et des écarts types. En raison de la taille réduite de l'effectif, il n'était pas possible de conclure à la normalité de la distribution des variables quantitatives.

Pour tester l'association entre les variables qualitatives, nous avons utilisé le test du Chi-2 si les conditions de validité étaient réunies (tous les effectifs théoriques supérieurs ou égaux à 5) et le test exact de Fisher dans le cas contraire. Pour comparer les variables quantitatives (test bilatéral), nous avons utilisé le test non paramétrique de Wilcoxon. Une différence a été considérée comme statistiquement significative

pour une p-value inférieure ou égale à 0,05. Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du site BiostatTGV®.

## 4. RESULTATS

### 4.1. Description épidémiologique de la population

- Caractéristiques générales de la population :

55 patients (26 filles et 29 garçons) atteints de migraines ont été inclus afin de réaliser l'analyse épidémiologique de la population d'enfants consultant pour la première fois à l'Hôpital des Enfants de Toulouse. La moyenne d'âge était de 9 ans (entre 4 et 14 ans, écart-type : 2.58).

45% des enfants de notre cohorte (11 filles et 14 garçons) avaient moins de 10 ans, et 55% avaient entre 10 et 14 ans (15 filles et 15 garçons).

78% des patients présentaient des antécédents familiaux de migraine.

Les professions des parents ont été recueillies chez 32 enfants, les données étant manquantes pour les autres. Les résultats sont présentés en figure 7 (les professions des deux parents ont été répertoriées).

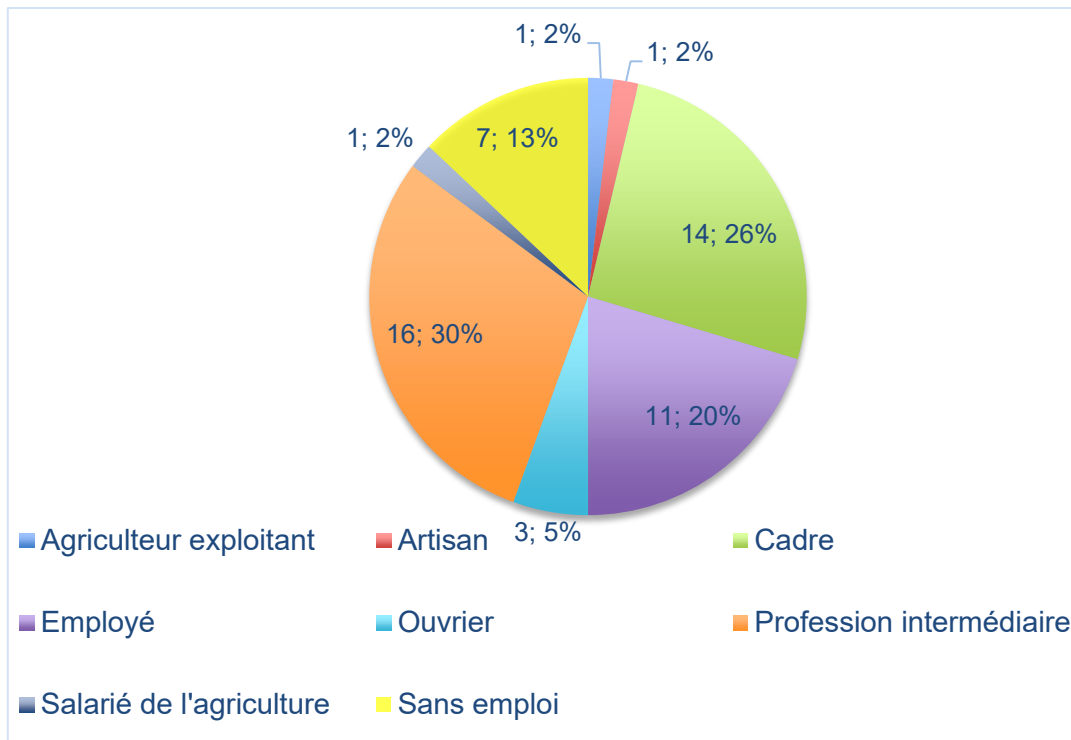


Figure 7: Répartition des parents selon les catégories socio-professionnelles

Le tableau 3 présente les résultats des données recueillies chez les patients de notre cohorte.

Tableau 3: Caractéristiques générales des enfants

Réponses	Effectifs (en %)
Fréquence des crises migraineuses (analyse sur 45 patients du fait de données manquantes)	
Moins d'une fois par mois	22
1 fois par mois	13
1 fois par semaine	40
Plus d'une fois par semaine	13
Tous les jours	12
Absentéisme scolaire lié aux migraines (analyse sur 36 patients du fait de données manquantes)	
Aucun absentéisme	69.4
Au moins une fois par mois	22.2
Au moins une fois par semaine	8.4

Association des migraines à des céphalées de tension	
Oui	73
Non	27
Réalisation d'une imagerie avant la venue en consultation	
Oui	40
Non	60
Traitement mis en place avant la consultation	
Oui	69
Non	31
Suivi psychologique avant la consultation	
Oui	42
Non	58
Correction ophtalmologique ou suivi orthoptiste en cours	
Oui	67
Non	33
Filles déjà réglées (analyse sur les 26 filles de la population)	
Oui	27
Non	73

Tous les suivis psychologiques dont les enfants ont pu bénéficier ont été comptabilisés même s'ils étaient achevés au moment de la consultation.

Le critère de correction ophtalmique prend en compte l'ensemble des patients ayant besoin d'une correction même lorsqu'il était indiqué dans le compte rendu de consultation que l'enfant ne portait pas ses lunettes de façon assidue.

- Symptômes associés aux migraines :

Les enfants ont présenté en moyenne 2 symptômes associés aux céphalées (écart type : 1.2). Sur les 55 patients inclus, les symptômes associés aux migraines étaient très majoritairement des nausées et vomissements (65% des patients) et une photo-phono-phobie (49%). On retrouvait ensuite l'apparition d'une pâleur du visage (22%), de vertiges (16%), de douleurs abdominales (14%), de troubles visuels (7%), d'une asthénie, de trouble de la sensibilité ou de cernes dans 4% des cas, d'une aphasie ou

de sensation de chaleur dans 2% des cas. 11% des patients ne présentent aucun symptôme associé aux céphalées (figure 8)

- Facteurs déclenchant les crises migraineuses :

Les facteurs déclenchant retrouvés dans l'analyse des comptes-rendus de consultations étaient l'asthénie (24%), la chaleur ou l'activité physique intense (13%), le bruit (11%), le stress et les émotions (9%), l'utilisation des écrans (7%), la concentration (5%), les efforts visuels (2%), les odeurs (2%) et l'ennui (2%). Plus d'un tiers des familles (40%) n'ont pas identifié de facteurs favorisant l'apparition des crises migraineuses (figure 9).

Les enfants pour qui des facteurs déclenchant étaient identifiés, présentaient en moyenne 1.6 facteurs déclenchant différents (écart type : 1.2).

- Traitements mis en place avant la consultation

Les traitements mis en place par les médecins traitants des patients sont exposés sur la figure 10. Chaque traitement est indiqué séparément. 53% des patients bénéficiaient d'un traitement par ibuprofène, 42% avec du paracétamol, 4% du kétoprofène, 4% de l'aspirine, 2% du naproxène, 2% du sumatriptan. 29% des patients n'avaient pas de traitement avant leur venue en consultation.

Dans 31% des cas, les enfants bénéficiaient d'une bithérapie à base de paracétamol associé à un anti-inflammatoire non stéroïdien (ibuprofène ou autre).

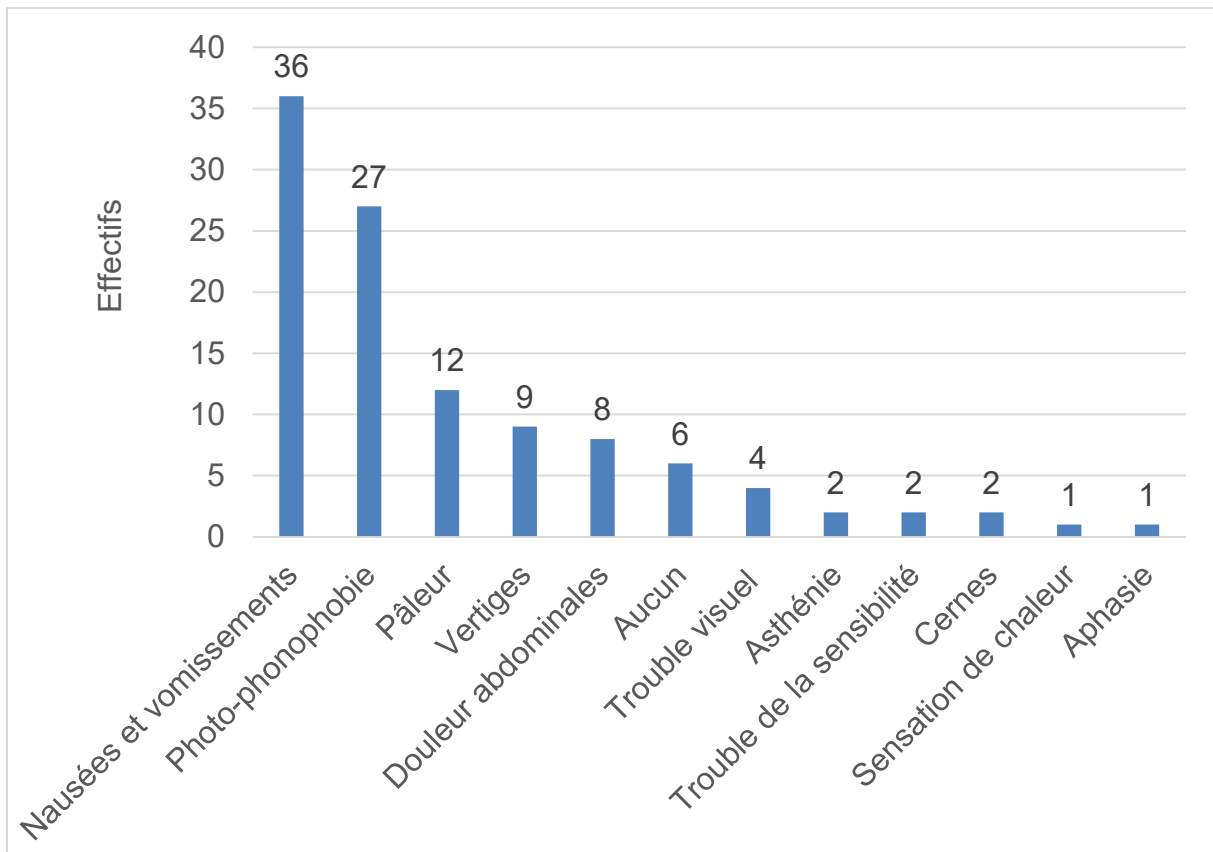


Figure 8: Symptômes associés aux céphalées

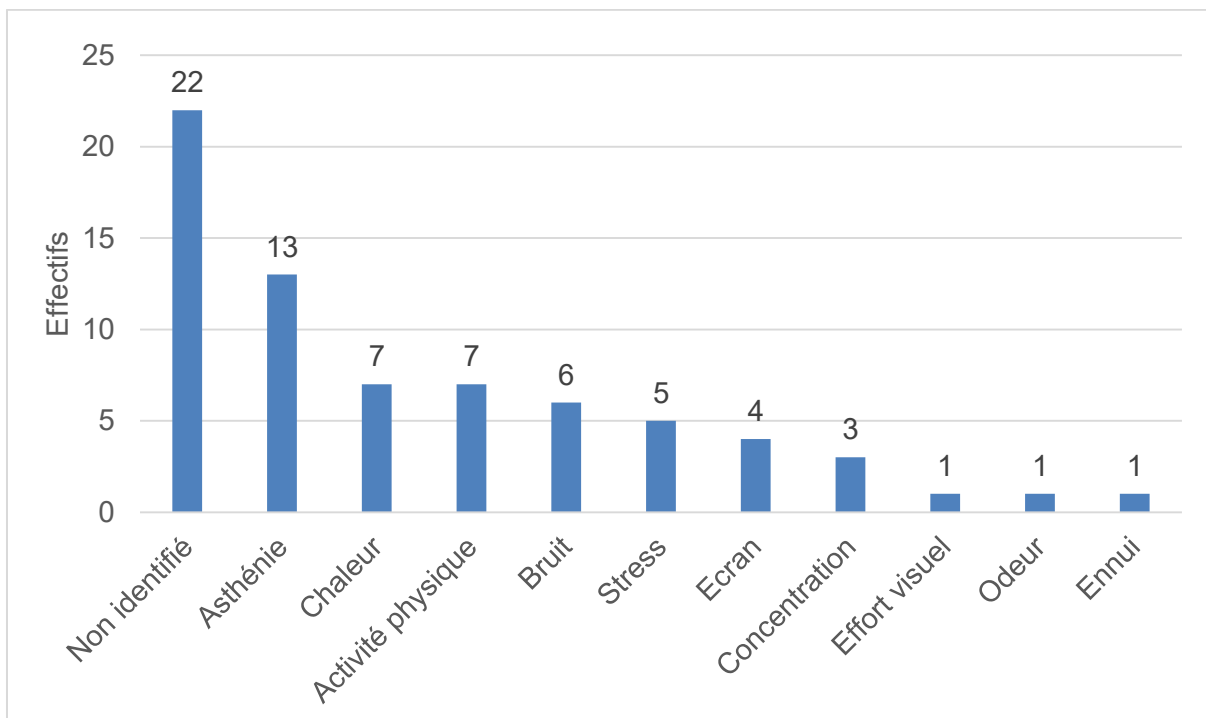


Figure 9: Facteurs déclenchants identifiés par les familles

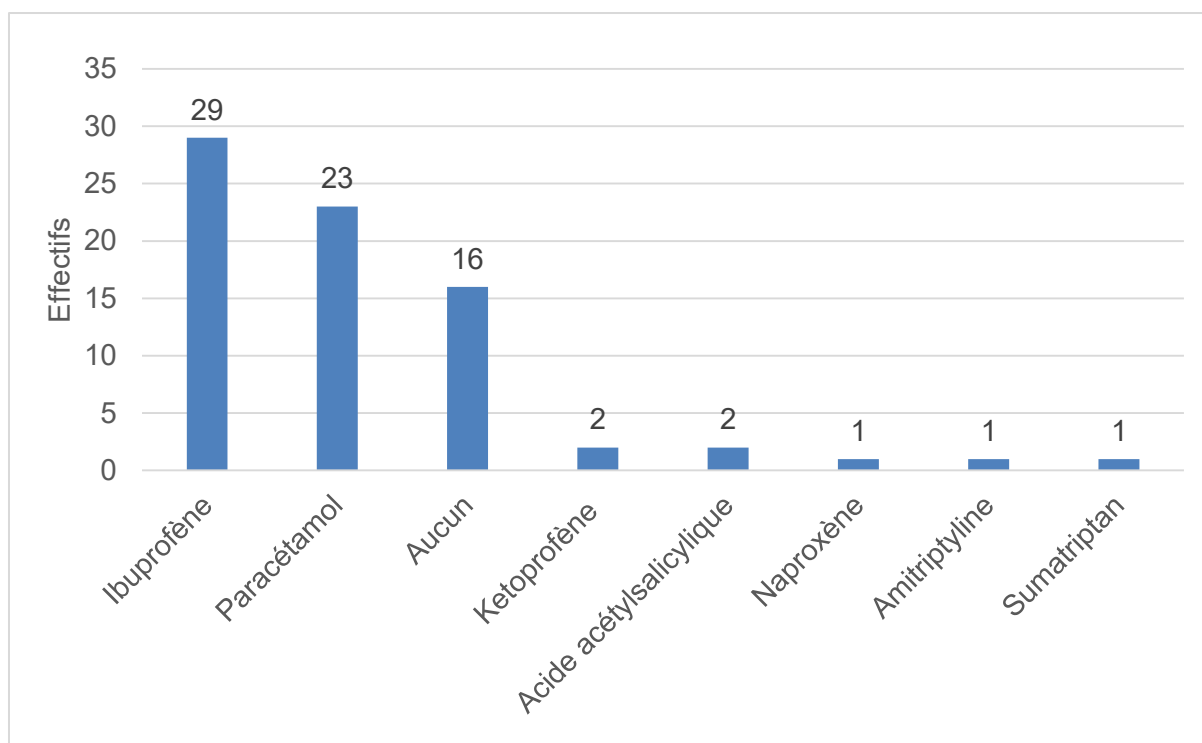


Figure 10: Traitement mis en place avant la consultation

Grâce à ce recueil de données nous avons étudié si certaines caractéristiques des patients pouvaient avoir une influence sur la fréquence des crises migraineuses. Nous nous sommes intéressés à la présence d'une correction ophtalmologique, le sexe, l'influence des règles chez les filles, l'association de céphalées de tension et la présence de difficultés psychologiques préexistantes aux migraines et la profession des parents (tableau 4).

Tableau 4: : Analyse statistique de facteurs pouvant influencer la fréquence des migraines

Paramètre	Effectifs		P value
	Maximum 1 crise par mois	Entre 1 crise par semaine et 1 par jour	
Correction ophtalmologique (analyse sur 45 enfants)			
Oui	10	21	0.49
Non	6	8	
Sexe (analyse sur 45 enfants)			
Garçons	10	13	0.25
Fille	6	16	
Suivi Psychologique (analyse sur 43 patients)			
Oui	3	10	0.49
Non	12	18	
Profession des parents (analyse sur 32 patients)			
Cadre	3	10	0.70
Non cadre	6	13	
Association à des céphalées de tension (analyse sur 45 patients)			
Oui	11	23	0.48
Non	5	6	
Influence des règles chez les filles (analyse sur 22 patientes)			
Déjà réglée	3	4	0.33
Non réglée	3	12	

#### 4.2. Analyse de l'adhésion

32 patients ont accepté de participer à ETAMINE et le taux de réponse a été de 59% (soit n=19) pour le questionnaire destiné aux parents et de 44% (soit n=14) pour celui destiné aux enfants.

Sur l'ensemble de ces patients, 13 paires parent-enfant ont pu être établies avec certitude.

La figure 11 présente la répartition des enfants en fonction de leur âge (en s'appuyant sur les réponses des questionnaires des parents).

La figure 12 présente la répartition socio-professionnelle des parents ayant répondu au questionnaire.



Les parents de 12 filles et 7 garçons ont répondu au questionnaire et 6 filles et 8 garçons ont répondu à celui qui leur était destiné.

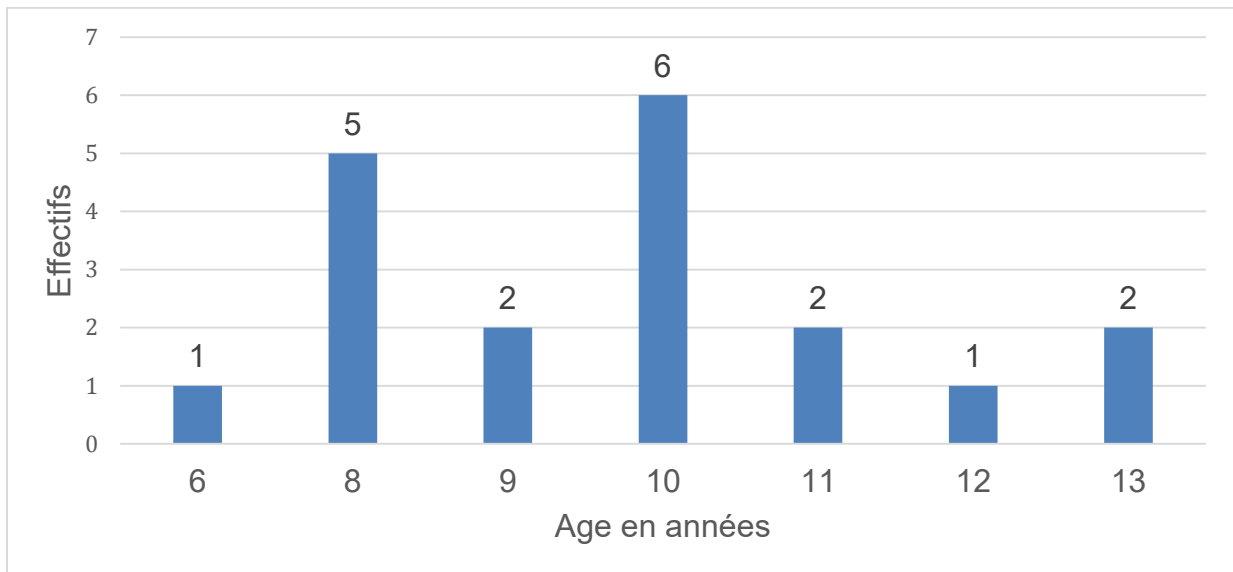


Figure 11: Répartition des enfants selon leur âge

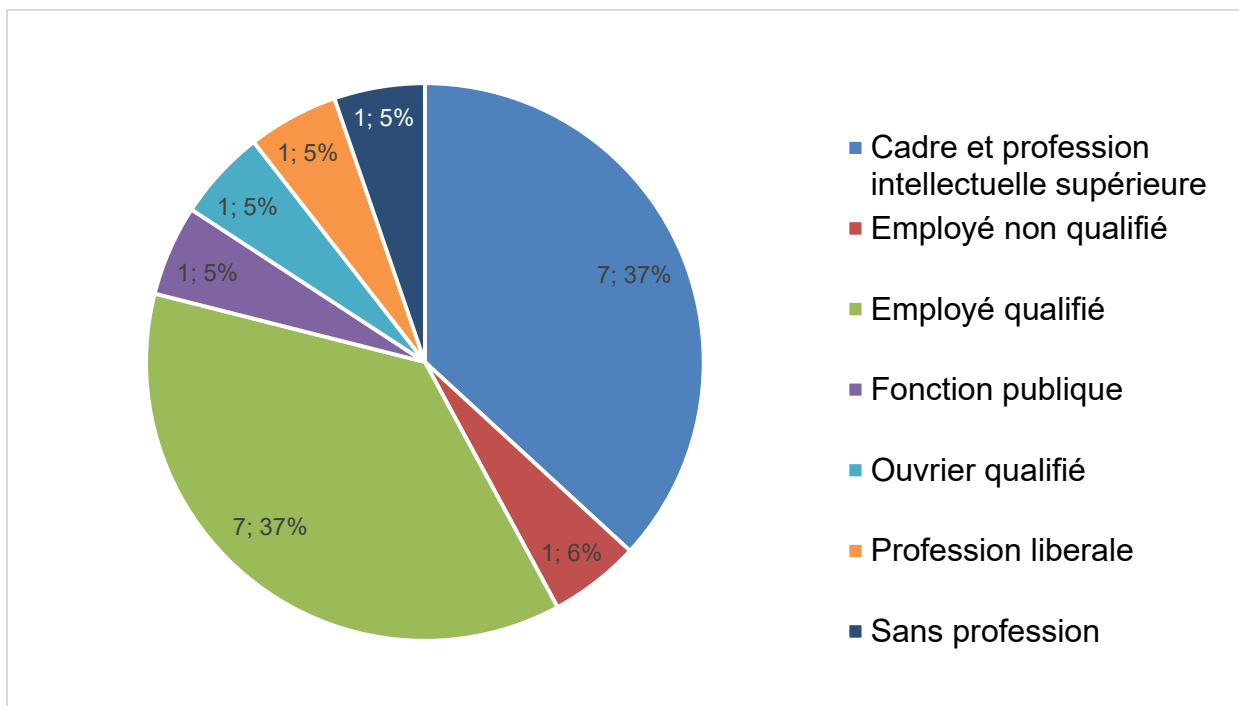


Figure 12: Catégories socio professionnelles des parents

L'analyse de l'adhésion et de ces facteurs influençant seront présentés dans un premier temps uniquement sur les réponses où un enfant a pu être apparié à un parent puis par la suite sur les réponses des parents uniquement.

- Analyse de l'adhésion à partir des données couplées d'un parent et de son enfant :

L'analyse porte sur 11 couples associant un enfant et son parent, 2 ayant été exclu du fait de données manquantes dans les réponses du questionnaire parent.

Concernant, notre objectif principal le score moyen d'adhésion est de 16/24 (écart type de 2.9), soit 67%.

3 familles étaient adhérentes (entre 21 et 19/24), 7 étaient moyennement adhérentes (entre 17 et 13/24) et 1 peu adhérente (11/24).

Seuls les paramètres où chaque groupe comportait au moins 3 patients ont été analysés.

Les résultats de l'analyse statistique sont présentés dans le tableau 5.

*Tableau 5: Evaluation de l'imputabilité de différents critères sur le score d'adhésion des patients et de leur famille*

Catégories	Moyennes du score d'adhésion (écart type)	p value
Age de l'enfant		
<10ans (n=5)	15 (3.7)	0.92
≥10ans (n=6)	16 (3.1)	
Age des parents		
<40ans (n=6)	16 (4.7)	1
≥40ans (n=5)	16 (4.5)	
Catégorie socio professionnelle		
Cadre (n=6)	16 (4.5)	0.52
Non cadre (n=5)	15 (3.1)	
Clarté du message médical		
Très claire (n=6)	17 (2.75)	0.066
Clares (n=5)	14 (2.2)	
Facilité d'utilisation des médicaments		
Facile et peu facile (n=7)	15 (2.35)	0.15
Très facile (n=4)	18 (3.2)	
Efficacité ressentie des médicaments		
Parfois efficace (n=3)	16 (2.9)	0.83
Souvent efficace (n=8)	16 (3.3)	
Gestion du traitement par enfant		
Jamais (n=6)	15 (3.3)	0.85

Parfois – Toujours (n=5)	16 (3.1)	
<b>Absentéisme scolaire</b>		
Jamais (n=4)	17 (4.0)	0.85
Parfois (n=7)	15 (2.6)	
<b>Satisfaction globale</b>		
Moyennement satisfait (n=3)	14 (3.0)	0.15
Très satisfait (n=8)	17 (2.8)	

- Analyse de l'adhésion à partir des réponses des parents uniquement

Sur 19 réponses, 16 ont été incluses dans l'analyse, 3 ayant été exclus du fait de données manquantes. Le score d'adhésion moyen pour ce groupe est de 13/20 (écart type de 2.62) soit 65%.

7 familles étaient adhérentes (entre 18 et 15/20), 8 moyennement adhérentes (entre 14 et 10/20) et 1 peu adhérente (8/20).

Seuls les paramètres où chaque groupe comportait au moins 3 patients ont été analysés.

L'analyse statistique est présentée dans le tableau 6.

Tableau 6: Evaluation de l'imputabilité de différents critères sur le score d'adhésion des familles

<b>Catégories</b>	<b>Moyennes du score d'adhésion (écart type)</b>	<b>p value</b>
<b>Age de l'enfant</b>		
<10ans (n=7)	13 (3.2)	0.45
≥10ans (n=9)	13 (2.5)	
<b>Age des parents</b>		
<40ans (n=9)	13 (2.7)	0.62
≥40ans (n=7)	13 (3.0)	
<b>Catégorie socio professionnelle</b>		
Cadre (n=7)	14 (3.5)	0.46
Non cadre (n=9)	13 (2.2)	
<b>Clarté du message médical</b>		
Très claire (n=10)	14 (3.0)	0.19
Claire (n=6)	12 (3.0)	
<b>Examen diagnostic</b>		
Très satisfait (n=4)	14 (2.7)	0.71

Satisfait et peu satisfait (n=12)	13 (2.82)	
Explication mode de prise		
Non (n=4)	14 (4.2)	0.71
Oui (n=12)	13 (2.3)	
Forme galénique		
Sirop (n=5)	12 (3.1)	0.33
Comprimé (n=11)	14 (2.5)	
Facilité d'utilisation des médicaments		
Facile et peu facile (n=8)	13 (2.5)	0.29
Très facile (n=8)	14 (2.8)	
Efficacité ressentie des médicaments		
Parfois efficace (n=3)	13 (2.6)	0.49
Souvent efficace (n=13)	13 (2.7)	
Gestion du traitement par enfant		
Jamais (n=9)	13 (2.7)	1
Parfois – Toujours (n=7)	13 (3.0)	
Peur des effets indésirables		
Oui (n=3)	13 (4.0)	0.78
Non (n=13)	13 (2.6)	
Crise non traitée à l'école		
Non (n=10)	14 (1.6)	0.7
Oui (n=6)	13 (3.3)	
Absentéisme scolaire		
Jamais (n=7)	13 (3.1)	0.74
Parfois (n=9)	13 (2.6)	
Perturbation des activités		
Jamais (n=5)	14 (2.6)	0.57
< 1 fois par mois (n=11)	13 (2.9)	
Satisfaction globale		
Moyennement satisfait (n=4)	12 (3.9)	0.58
Très satisfait (n=12)	14 (2.4)	

Dans les deux analyses, des regroupements de patients ayant des réponses différentes ont parfois dû être effectués.

Concernant le critère de « satisfaction des examens à visée diagnostic réalisés », une seule personne a répondu être peu satisfaite, elle a donc été associée aux personnes ayant répondu être satisfaites pour l'analyse statistique.

De même concernant « la facilité d'utilisation des médicaments », une seule personne a répondu qu'elle était « peu facile » et a donc été associée au groupe ayant répondu « facile ».

Toutes les familles ayant répondu dans le cadre d'ETAMINE s'étaient vu prescrire pour leur enfant de l'ibuprofène. La dose idéale théorique pour l'ibuprofène étant de 10mg/kg/prise, une marge d'erreur de 10% a été acceptée. La dose administrée était donc considérée comme correcte si elle se situait entre 9 et 11mg/kg/prise. La dose était adéquate dans 43% des cas.

Les réponses aux critères non présentés dans les résultats ci-dessus sont :

- L'ordonnance était compréhensible pour tous les patients et ils ont tous reçu une explication concernant la dose à administrer à leur enfant de la part du médecin.
- Une seule personne a répondu ne pas avoir eu d'explication de la part du médecin concernant le moment optimal de prise des traitements.
- Seuls deux personnes n'ont pas eu les réponses à l'ensemble des questions qu'elles se posaient avant de venir à l'hôpital.
- L'ensemble des participants a été rassuré sur l'état de santé de son enfant grâce à leur venue en consultation
- L'ensemble des participants trouve les médicaments prescrits adaptés à l'intensité des crises migraineuses et à l'âge de leur enfant sauf un.
- Aucun enfant n'a présenté d'effet indésirable.

## 5. DISCUSSION

L'âge de séparation des enfants en différents groupes varie selon les auteurs (10, 12, 14 ans). Il a été choisi de diviser notre population à l'âge de 10 ans afin de pouvoir comparer notre population cible à celle ayant répondu dans le cadre d'ETAMINE. Les effectifs des groupes auraient été trop différents si nous avions choisi une borne d'âge plus âgée. Dans notre cohorte, le nombre de garçons est supérieur à celui des filles et

nous avons des effectifs comparables entre les enfants de moins de 10 ans et ceux âgés d'au moins 10 ans. Ces observations sont divergentes par rapport aux données de la littérature dans laquelle la prévalence de la migraine augmente à partir de l'adolescence. La prévalence de la migraine est identique entre les deux sexes chez l'enfant (jusqu'à 10-12 ans selon les études) puis elle devient supérieure chez les filles à partir de l'adolescence (74) (1) (75).

Une grande majorité des enfants qui sont venus en consultation présentait des antécédents familiaux de migraine (78%), cette proportion atteint même 90% dans certaines études (2).

L'absentéisme scolaire des enfants est bien inférieur à la fréquence de leurs crises. Une enquête réalisée en France en 1998 relevait entre 1 et plus de 3 jours d'absence scolaire par an (76).

Le traitement de crise majoritairement prescrit par les médecins traitants des enfants est l'ibuprofène dans 53% des cas. Les recommandations de prise en charge semblent donc respectées.

Le sexe ne semble pas influencer la fréquence des crises dans notre population bien que cela soit observé dans certaines études où elle est plus élevée chez les filles que chez les garçons notamment à partir de l'adolescence (74) (1) (75).

La fréquence des crises peut être influencée par de nombreux facteurs et notamment, l'appartenance des parents à des catégories socio-professionnelles intermédiaires (5). Dans notre étude, les résultats ne sont pas significatifs, bien que l'on observe une majorité d'enfants dont les parents ne sont pas cadre dans notre population. Il faut également prendre en compte qu'il nous manque la donnée pour 25 familles sur 55.

Nous avons également étudié d'autres facteurs pouvant influencer la fréquence des crises migraineuses. Notre population comporte une majorité d'enfants ayant une correction ophtalmique sans que cela n'impacte la fréquence des crises. La présence d'un suivi psychologique ou l'association à des céphalées de tension n'influence pas non plus la fréquence des crises même si l'on a vu dans la première partie que des facteurs psychologiques et la répétition de phénomènes algiques influençaient le ressenti et l'intensité douloureuse.

Les facteurs déclenchants présentés par les enfants venus en consultation sont ceux retrouvés le plus souvent dans la littérature, à savoir, la fatigue, le stress et le bruit. Dans notre cas, l'activité physique intense est également fréquemment retrouvée. Le nombre de facteurs déclenchants par enfant semble plus faible dans notre population, (1.6 en moyenne), que ce que l'on retrouve dans les données de la littérature (moyenne à 7) (1) (77). On note toutefois que 40% des familles n'ont pas identifié de facteurs déclenchants ; cela est pourtant essentiel à une meilleure prise en charge des migraines. En effet, l'éviction de ces facteurs déclenchants est la première source de prévention des migraines.

Les symptômes associés aux migraines retrouvés dans notre étude sont majoritairement (83% des enfants) ceux énoncés dans la classification IHS (nausées et vomissements, photophobie et phonophobie). Les vertiges, douleurs abdominales et l'apparition d'une pâleur cutanée sont également souvent observés (45% des enfants). Ces symptômes peuvent parfois être plus visibles que la céphalée elle-même ce qui peut retarder le diagnostic, c'est notamment souvent le cas avec les vertiges, les troubles digestifs, les troubles visuels (2).

L'adhésion au traitement dans la migraine est conditionnée par des facteurs liés au patient, au traitement et d'autres liés au médecin et à l'équipe soignante (66) (78).

Concernant le patient, le statut socio-économique, l'âge, le niveau d'instruction, l'état psychologique (anxiété, dépression), les croyances et le soutien social ont été identifiés dans plusieurs études (73) (78) Dans notre étude, aucun facteur lié à la situation du patient ou à celle de sa famille ne semble influencer l'adhésion au projet de soins.

Dans le cas de la migraine, la prise des traitements médicamenteux semble assez aisée pour les familles interrogées (53% administrent une dose correcte). Les doses incorrectes administrées sont majoritairement liées à l'utilisation de la dose poids d'Advil sirop® dosée à 7.5mg/kg et non 10mg/kg. Les patients (et leur famille) ayant répondu à notre questionnaire appliquent majoritairement les recommandations de mise en place de méthodes non pharmacologiques comme traitement de fond (63%). En revanche 5 ont exprimé des difficultés quant à la mise en place de ces méthodes car elles nécessitent du temps et représentent un coût financier qui peut être important

dans la mesure où elles ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie. Seulement 21% des familles sont attentives à l'éviction des facteurs déclenchants les crises de migraines de leur enfant.

La disponibilité du médecin, la qualité de l'accueil, la justification claire de la prise en charge, la satisfaction globale de la prise en charge permettent d'installer une relation de confiance. Lors d'une crise migraineuse si l'anti-inflammatoire est pris trop tardivement il ne sera pas efficace ; en revanche, il ne doit être utilisé que dans les cas de maux de tête d'origine migraineuse car n'a aucune action sur les céphalées de tension qui leur sont souvent associées. En cas d'abus médicamenteux, le patient s'expose au risque d'apparition de céphalées induites. Toutes ces situations semblent être clairement expliquées aux patients lors de leur venue en consultation au vu de leurs réponses.

L'étude de l'observance dans les maladies chroniques peut se faire grâce à différentes techniques, le dosage des concentrations sanguines des médicaments, l'utilisation de piluliers électroniques comptant les prises, la tenue d'un agenda par les patients, la réponse à un questionnaire, l'observation des variations cliniques (79).

Dans le cas des migraines en pédiatrie, la prise des traitements est majoritairement ponctuelle et doit être corrélée avec le nombre de crises migraineuses. Les deux techniques qui semblent donc les plus adaptées sont la tenue d'un agenda ou l'interrogatoire du patient.

Nous avons choisi de diffuser un questionnaire plutôt que de récolter uniquement des agendas afin d'évaluer l'adhésion et pas uniquement l'observance du patient.

L'adhésion chez les enfants est de 50% et de 65 à 90% chez les adolescents (80). Le taux moyen d'adhésion observé dans notre étude est de 65 à 66% quel que soit l'âge des enfants.

Afin d'analyser les plus de données possibles, nous avons choisi d'étudier les réponses des parents et des enfants puis des parents seuls. L'intégration des réponses des enfants a fait baisser le niveau d'adhésion pour 2 familles. Il est resté identique pour le 9 autres familles.

Aucun des facteurs étudiés dans notre étude ne montre de résultat significatif concernant leur influence sur l'adhésion bien qu'ils soient décrits dans la littérature.



Plusieurs explications peuvent être avancées devant ces résultats :

- Le faible effectif entraîne un manque de puissance qui ne permet pas de mettre en évidence de facteur prédictif de bonne ou mauvaise adhésion thérapeutique de façon statistiquement significative. La durée de 5 mois de collecte de données était probablement trop courte et le nombre de patients pouvant être inclus a été surestimé lors de la création de notre étude. D'autre part, elle n'a pas été proposée à l'ensemble des patients répondant aux critères d'inclusion, notamment lorsque le médecin et la psychologue réalisant la consultation jugeaient que la situation clinique et sociale de l'enfant était compliquée.
- Le score d'adhésion que nous avons utilisé a été créé pour cette étude grâce aux données bibliographiques concernant les facteurs pouvant influencer l'adhésion car aucune échelle correspondant à ce que nous souhaitons n'était disponible dans la littérature. Nous pouvons donc nous demander si les points accordés à chaque item étaient suffisamment différents pour mettre en évidence une variation d'adhésion entre les patients.
- Le questionnaire a été envoyé 1 mois après la consultation. Ce délai était peut-être trop court et ne laissait pas le temps aux familles de mettre en place et d'évaluer l'impact des mesures proposées lors de la consultation sur la prise en charge des migraines. L'effet des techniques non médicamenteuses utilisées en traitement de fond peut prendre du temps avant de donner des résultats.
- Les patients devaient répondre au questionnaire avant le 15 mars au plus tard (les dernières réponses ont finalement eu lieu le 15 Février car peu de patients ont été inclus en Janvier). La majorité des réponses intervenaient dans les 15 jours suivant l'envoi des questionnaires. On peut se demander si une période de 1 mois et demi après la consultation est suffisante pour que l'observance du patient ait le temps de se détériorer.
- L'utilisation d'un auto-questionnaire est une méthode simple mais dont la fiabilité des réponses reste aléatoire (81). Nous avons notamment fait le choix de rendre la réponse aux questionnaires anonymes afin de limiter la crainte des patients vis-à-vis de la réaction du médecin selon leur réponses.

## 6. CONCLUSION

Les résultats de notre étude montrent que l'adhésion des parents et des enfants peut être améliorée. L'éducation thérapeutique peut participer à cet objectif (73).

Les conséquences d'une faible adhésion sont : l'inefficacité du traitement pouvant entraîner une escalade thérapeutique inutile, l'augmentation du nombre d'hospitalisations ou de consultations, une augmentation des coûts de prise en charge, l'augmentation de la morbidité. Des systèmes informatiques ont été développés pour évaluer l'adhérence des adolescents aux thérapeutiques (80).

En parallèle de cette étude l'équipe médicale et paramédicale suivant ces enfants a mis en place un programme d'éducation thérapeutique.

Lors de ces journées, les parents et les enfants participent séparément à des ateliers portant sur la sophrologie, l'utilisation du Céfaly<sup>®</sup>, les médicaments, la thérapie cognitive et comportementale, la comparaison des expériences de chacun.

L'atelier concernant les traitements médicamenteux destiné aux parents, porte essentiellement sur les traitements de crise puisque très peu d'enfants sont concernés par la prise de traitement de fond. La séance s'articule autour du visionnage d'un film, réalisé spécialement pour ces journées, abordant différentes problématiques liées au traitement, chaque point est plus ou moins détaillé selon les questions des participants. Il est notamment réexpliqué l'importance de la prise précoce des traitements de crise et la fréquence maximale de prises par semaine. Les parents ont souvent de nombreuses questions concernant les effets indésirables que peuvent avoir ces médicaments. Un livret recensant l'ensemble des médicaments disponibles sur le marché et contenant un AINS leur est remis afin d'éviter la prise de plusieurs AINS de façon rapprochée par manque d'information. Un des cas les plus souvent rencontrés est celui d'une adolescente présentant une migraine pour laquelle elle prend de l'ibuprofène puis au cours de la journée elle présente des dysménorrhées qui la conduisent à utiliser du flurbiprofène. Malgré la justesse des deux prescriptions médicales, la patiente utilise sans le savoir des médicaments appartenant à la même classe thérapeutique.

Une présentation sur le dispositif du Protocole d'Accueil Individualisé (PAI) est également réalisée ; en effet malgré sa rédaction par les praticiens hospitaliers, leur mise

en place dans les établissements scolaires est parfois difficile pour les familles car la migraine n'est souvent pas considérée comme une pathologie chronique. D'autre part, les adultes qui prennent en charge les enfants dans le cadre scolaire sont parfois réticents à donner un traitement pour traiter un symptôme, la céphalée, qui n'est pas toujours vérifiable objectivement.

L'atelier destiné aux enfants s'attache plus particulièrement à les faire réfléchir sur les informations indiquées sur la boîte des médicaments (nom de spécialité, nom de DCI, dosage) afin qu'ils comprennent que deux médicaments se ressemblant ne sont pas forcément identiques et inversement. Des situations pratiques leur sont proposées afin de les aider à trouver des pistes sur la gestion de leur traitement et l'éviction des facteurs déclenchants notamment en l'absence de leurs parents ; il est alors rappelé l'importance de la prise précoce des médicaments.

Les résultats de notre étude montrent l'importance d'aider les familles à repérer les facteurs déclenchant les crises migraineuses de leur enfant. Il semble également nécessaire d'insister sur la dose à administrer et l'importance de la faire évoluer avec le poids de l'enfant.

Annexe 1: Tableau récapitulatif des traitements de crise (57) (82) (83)

DCI	Formes galéniques	Recommandations posologiques
<b>Paracétamol</b> (AMM pour nourrisson à partir de 3kg)	Sirop, comprimé, gélule, sachet, suppositoire	15mg/kg/prise maximum 60mg/kg/j
<b>Ibuprofène</b> (AMM à partir de 3 mois)	Sirop, comprimé, gélule, capsule molle, comprimé orodispersible, sachet	<b>AMM Françaises</b> : 10mg/kg/dose. Maximum 20mg à 30 mg/kg/jour en 3-4 prises <b>USA</b> : enfant entre 6 mois et 11 ans : 4 et 10mg/kg/prise max 40mg/kg/j > 12 ans : 200 à 400mg/prise maximum 1.2g/j
<b>Kétoprofène</b> (AMM : Rhumatisme chez les patients > 15ans)	Comprimé, solution pour perfusion	<b>AMM Françaises</b> : voie orale : 50mg x2/j Voie Intra-Veineuse : 1mg/kg/prise x3/j maximum 100mg/j <b>Non disponible aux USA</b>
<b>Diclofénac</b> (AMM pédiatrique : Rhumatisme inflammatoire)	Comprimé	<b>AMM Française</b> : Enfant de plus de 35kg (12 ans) 2 à 3mg/kg/j en 2 à 3 prises. Maximum 150mg/j. Les recommandations du traitement de la migraine en France considèrent qu'il peut être utilisé à partir de 16 kg dans <b>USA</b> : 2 à 3mg/kg/prise Maximum 200mg/j
<b>Aspirine</b> (AMM : douleur légère à modérée à partir de 6kg)	Sachet	<b>AMM Française</b> : 60mg/kg/j maximum en 4 ou 6 prises <b>USA</b> : contre indiqué en cas de syndrome grippal à cause du risque de syndrome de Reye < 50kg : 10 à 15 mg/kg/prise toutes les 4 à 6 heures. Maximum 90mg/kg/j ou 4g/j >50kg : 325 à 650 mg toutes les 4 à 6 heures. Maximum 4g/j
<b>Naproxène</b> (AMM : A partir de 25kg dans la polyarthrite juvénile)	Comprimé	<b>AMM Française</b> : 275mg chez les enfants à partir de 25kg puis 550mg à 750mg par prise à partir de 15 ans. Maximum : 1.1g/j <b>USA</b> : Enfants < 60kg : 5 à 6mg/kg/dose toutes les 12 heures Maximum 1g/j Enfants > 60kg : 250 à 375mg toutes les 12heures. Maximum 1g/j Adolescents > 12ans : 200mg 2 à 3 fois par jour. Maximum 600mg/j

<b>Triptans</b>		
Sumatriptan : (migraine chez l'enfant > 12ans)	Intranasal (administration dans une seule narine)	<p><b>Recommandations Françaises</b> : 10mg/prise ne pouvant être répétée en cas d'inefficacité</p> <p>Chez les adultes possibilité de répéter la prise au bout de 2 heures.</p> <p><b>USA</b> : A partir de 5 ans : 5 à 20mg par prise ne pouvant être répétée au cours d'une même crise</p> <p><b>Angleterre</b> : Sumatriptan en comprimé : 25mg par prise à partir de 6 ans, 50mg à partir de 10ans et 50 à 100mg à partir de 12 ans. La prise pouvant être répétée au bout de 2 heures si nécessaire</p>
Sumatriptan 10mg ou 85mg + naproxène 60mg ou 500mg	Comprimé	<p><b>Non disponible en France</b></p> <p><b>USA</b> : A partir de 12 ans : 10mg/60mg à 85mg/500mg par prise. La prise ne peut être répétée en cas d'inefficacité</p>
Rizatriptan (AMM chez l'adulte)	Comprimé	<p>Non recommandé en France</p> <p><b>USA</b> : A partir de 6 ans. Si &lt;40kg : 5mg en 1 prise par jour. Si &gt;40kg : 10mg en 1 prise par jour</p> <p>Diminuer la dose à 5mg lorsque qu'il est associé au propranolol chez l'enfant &gt;40kg, ne pas associer au propranolol si l'enfant pèse moins de 40kg</p>
Zolmitriptan (AMM chez l'adulte)	Suspension nasale et Comprimé	<p>Non recommandé en France. Suspension nasale non disponible en France</p> <p><b>USA</b> : Forme intranasale à partir de 12 ans 2.5 à 5mg/prise pouvant être répétée au bout de 2 heures. Maximum 10mg/jour</p> <p><b>Angleterre</b> : Zolmitriptan Comprimé : A partir de 12 ans : 2.5mg à 5mg par prise maximum 10mg/j sous forme de comprimé. Une dose peut être répétée au bout de 2 heures.</p>
Almotriptan (AMM chez l'adulte)	Comprimé	<p>Non recommandé en France</p> <p><b>USA</b> : enfants à partir de 12 ans 6.25 à 12.5 mg/prise pouvant être répétée au bout de 2 heures si besoin. Maximum 25mg/prise</p>
Dihydroergotamine (AMM à partir de 16 ans)	Spray nasal	<p><b>Recommandations Françaises</b> : 0.5mg dans chaque narine puis une deuxième administration 15minutes plus tard si nécessaire. Maximum 2mg/j et 4mg/semaine</p> <p><b>USA</b> : Adolescents : 0.5mg dans les 2 narines répété au bout de 15minutes si nécessaires sans dépasser 2 administrations. Maximum 3mg/j et 4mg/semaine</p>

Annexe 2: Tableau récapitulatif des traitements préventifs de la crise migraineuse (57) (82) (83)

Molécules	Formes galéniques	Recommandations
Topiramate (AMM chez l'adulte)	Comprimé	<p><b>Recommandations françaises</b> : 50 à 100mg/j</p> <p><b>USA</b> : 6 à 11 ans : 15 mg/j pendant 7j puis augmenter à 15mg *2/j pendant 7j puis 25mg*2/j pendant 7j et augmenter progressivement jusqu'à 2-3mg/kg/j rn 2 prises. Maximum 200mg/j</p> <p>&gt;12ans : 25mg/j pendant 7j puis augmenter de 25mg/j jusqu'à 100mg/j en prises. Maximum 200mg/j</p> <p><b>Angleterre</b> : 16-17 ans : 25mg/jour pendant une semaine puis augmenter de 25mg/j jusqu'à 50 à 100mg/j en prise. Maximum 200mg/j</p>
Amitryptilline (Pas d'AMM dans la migraine)	Comprimé	<p><b>Recommandations françaises</b> : 3 à 10mg/j</p> <p><b>USA</b> : Adolescent : 0.25mg/kg/j donné au coucher, augmenté de 0.25mg/kg/j toutes les 2 semaines jusqu'à 1mg/kg/jour</p>
Propranolol (AMM chez l'adulte)	Comprimé	<p><b>Recommandations françaises</b> 2 à 4mg/kg/jour</p> <p><b>USA</b> : selon les essais cliniques : Enfant à partir de 3 ans : 0.5 à 3mg/kg/j en 2 à 3 prises par jour maximum 120 mg/j</p> <p><b>Angleterre</b> : enfants de 2 à 11ans : 0.2 à 0.5mg/kg *2/j augmenté jusqu'à 10 à 20mg/kg * 2/j avec une dose maximale de 2mg/kg/prise</p> <p>Enfants de 12 à 17ans : 20 à 40mg deux fois par jour jusqu'à 40 à 80mg deux fois par jour maximum 4mg/kg/j et 120mg/prise</p>
Flunarizine (AMM à partir de 12 ans pour une durée de 12 mois maximum)	Comprimé	<p><b>Recommandations françaises</b> : 5mg/j le soir chez l'enfant à partir de 10 ans</p> <p>Non disponible ni aux USA ni en Angleterre</p>
Métoprolol (AMM chez l'adulte)	Comprimé	<p><b>Recommandations françaises</b> : 25 à 50mg/j</p> <p><b>USA</b> : Non indiqué dans la prophylaxie migraineuse même chez l'adulte</p> <p><b>Angleterre</b> : Indication chez l'adulte uniquement dans le cadre de la migraine</p>

Pizotifène (AMM à partir de 12 ans)	Comprimé	<b>Recommandations françaises</b> : 1mg/j chez l'enfant de plus de 12 ans Initié le traitement à 0.5mg/j le soir pendant 3 jours puis 0.5mg*2/j <b>USA</b> : Non disponible <b>Angleterre</b> : 0.5 à 1.5mg/j en 2 prises
Oxétorone (Pas de précision d'âge dans l'AMM)	Comprimé	<b>Recommandations françaises</b> : 15 à 30mg/j <b>USA</b> : Non disponible <b>Angleterre</b> : Non disponible
Médicaments non recommandés en France dans le traitement prophylactique de la migraine pédiatrique		
Acide valproïque	Comprimé, solution buvable,	<b>USA</b> : enfants >7 ans : 10 à 15 mg/kg/j en 2 prises en augmentant progressivement jusqu'à 40 à 45mg/kg/j maximum 1g/j Adolescents > 17ans : 250mg *2/j maximum 1g/j

<b>Questionnaire ETAMINE destiné aux parents :</b>
--

- 1) Données administratives concernant votre enfant
  - a) Age de l'enfant
  - b) Sexe de l'enfant
  - c) Poids de l'enfant
  - d) Niveau scolaire
- 2) Données administratives concernant les parents
  - a) Age
  - b) Sexe
  - c) Profession des parents (catégories INSEE)
    - i) Père
    - ii) Mère
  - d) Etiez-vous présents à la consultation ? Oui / Non
- 3) Votre avis concernant la consultation douleur à l'Hôpital des Enfants :
  - a) Les explications du médecin sur ce qu'est une crise migraineuse vous ont-elles parues claires ? 1- très claires 2- claires 3-peu claires 4- pas claires du tout
  - b) Etes-vous satisfait des examens à visée diagnostic réalisés à votre enfant ? 1- très satisfait 2- satisfait 3-peu satisfait 4- pas du tout satisfait
  - c) L'ordonnance des traitements est-elle compréhensible ? Oui / Non
  - d) Les explications du médecin concernant les traitements étaient-elles claires concernant le moment de prise du médicament par rapport aux symptômes Oui / Non
  - e) Les explications du médecin concernant les traitements étaient-elles claires concernant le mode d'administration du médicament (comprimé à avaler, à laisser fondre dans la bouche, suppositoire) ? Oui / Non
  - f) Les explications du médecin concernant les traitements étaient-elles claires concernant la dose à administrer ? Oui / Non
  - g) Trouvez-vous que le médecin a répondu à toutes les questions que vous vous posiez avant de venir à l'hôpital ? Oui / Non
  - h) Est-ce que votre venue en consultation à l'Hôpital des Enfants vous a rassuré sur la santé de votre enfant ? Oui / Non



- 4) Concernant le traitement médicamenteux des migraines de votre enfant
- a) Quels sont les noms des médicaments délivrés par votre pharmacie ?
  - b) Quelles doses administrez-vous à votre enfant lors d'une crise migraineuse ?
  - c) Les médicaments prescrits à votre enfant vous semblent-ils adaptés à son âge ? Oui / Non
  - d) Les médicaments prescrits à votre enfant vous semblent-ils adaptés à l'intensité de ses crises ? Oui / Non
  - e) Les médicaments prescrits à votre enfant vous semblent-ils adaptés aux autres symptômes accompagnant ses maux de tête lors d'une crise migraineuse ?
  - f) Trouvez-vous que les médicaments sont faciles à utiliser ? 1- très facile 2- facile 3- pas facile 4- pas du tout facile
  - g) Les traitements médicamenteux prescrits par le médecin vous semblent ils efficaces ? 1-toujours efficace 2- parfois efficace 3- rarement efficace 4- jamais efficace
  - h) Lorsque votre enfant a une crise migraineuse, utilisez-vous systématiquement les traitements prescrits par le médecin ? Oui / Non / Non cela dépend de l'intensité douloureuse
  - i) Quelle est la fréquence de prise des médicaments : 1-moins d'une fois par mois 2-1 fois par mois, 3- 1 fois tous les 15 jours, 4- 1 fois par semaine, 5- plusieurs fois par semaine, 6- au moins 1 fois/jour
  - j) Est-ce que votre enfant gère seul la prise de son traitement : 1-toujours 2- parfois 3- jamais
  - k) Depuis votre consultation, vous est-il déjà arrivé, de ne pas avoir eu à disposition le traitement lors d'une crise migraineuse ? 1- jamais 2- une fois 3- plusieurs fois 4- toujours
  - l) Avez-vous acheté des médicaments, en plus de ceux prescrits sur l'ordonnance, pour le traitement des migraines de votre enfant ?
    - i) Oui sur conseil du pharmacien
    - ii) Oui sur conseil d'un autre professionnel de santé
    - iii) Oui grâce à votre propre expérience de la prise en charge de la migraine
    - iv) Oui sur conseil d'une personne n'appartenant pas au milieu médical (ami, famille...)
    - v) Oui grâce à ce que vous avez lu sur internet
    - vi) Non

- m) Vous est-il déjà arrivé de ne pas donner de traitement à votre enfant lors d'une crise migraineuse par peur de leurs effets sur sa santé ? Oui / Non
- n) Votre enfant a-t-il présenté des effets indésirables liés aux traitements qui lui ont été prescrits dans le cadre de la prise en charge de ses migraines ? Oui / Non
- 5) Au cours du dernier mois quelle est la fréquence des migraines : 1-moins d'une fois par mois 2-1 fois par mois, 3- 1 fois tous les 15 jours, 4- 1 fois par semaine, 5- plusieurs fois par semaine, 6- au moins 1 fois/jour
- 6) Quels moyens utilisez-vous pour prévenir l'apparition de crises migraineuses chez votre enfant :
- a) Des Traitements médicamenteux prescrit sur l'ordonnance de l'Hôpital
  - b) Des Traitements médicamenteux non prescrit sur l'ordonnance Hôpital
  - c) Consultation chez un Psychologue
  - d) Consultation chez un Ostéopathe
  - e) Médecin Homéopathe
  - f) Relaxation / Méditation / Sophrologie
  - g) Consultation chez un Acupuncteur
  - h) Consultation chez un Naturopathe
  - i) Éviction des facteurs déclenchant
  - j) Autre
- 7) Concernant l'établissement scolaire fréquenté par votre enfant
- a) Avez-vous pu mettre en place un PAI (Protocole d'Accueil Individualisé) ?
    - i) Oui
    - ii) Non
    - iii) Non concerné car traitement géré par l'enfant lui même
  - b) Où se trouve le traitement de votre enfant lorsqu'il est à l'école/ au collège ou au lycée
    - i) Dans son sac
    - ii) A l'infirmerie
    - iii) Dans le bureau du maître ou de la maîtresse
    - iv) Dans le bureau du CPE
    - v) Il n'a pas accès à son traitement
    - vi) Autre

- c) Votre enfant a-t-il déjà eu des crises migraineuses à l'école/au collège/au lycée lors desquelles il n'a pas pu recevoir son traitement ? Oui / Non
- 8) Qualité de vie :
- a) Votre enfant a-t-il manqué l'école à cause de crises migraineuses : 1 –jamais 2- moins d'une fois par mois 3-une fois par semaine 4-plusieurs jours par semaine
- b) Les migraines de votre enfant ont-elles perturbé ses activités extra-scolaires (sport, lecture, jeux vidéo, vacances ...) ? 1– jamais 2- moins d'une fois par mois 3-une fois par semaine 4-plusieurs jours par semaine
- 9) La prise en charge des migraines de votre enfant vous paraît-elle satisfaisante ?  
Oui / Non
- 10) Texte libre

<b>Questionnaire ETAMINE destiné aux enfants</b>
--

- 1) Données administratives
- a) Age
- b) Sexe
- c) Niveau scolaire : primaire / collège / lycée
- 2) Concernant ta venue à la consultation douleur de l'Hôpital des Enfants :
- a) As-tu eu les réponses aux questions que tu te posais sur tes maux de tête ?  
Oui / Non
- b) Est-ce que le médecin a été clair quand il t'a expliqué comment et quand prendre les médicaments ? 1- très claire 2- claire 3-peu claire 4- pas claire du tout
- 3) Concernant le traitement médicamenteux de la migraine
- a) Connais-tu les noms des médicaments que tu dois prendre lorsque que tu as une migraine ?
- b) Quand prends-tu les médicaments que t'a prescrit le médecin :
- i) Dès que tu commences à avoir mal à la tête
- ii) Avant d'avoir mal à la tête
- iii) Quand tu es malade (rhume, toux, mal au ventre...)
- c) Trouves-tu que les médicaments sont faciles à prendre ? 1-Oui 2- Moyennement 3- Non

- 4) Au cours du dernier mois as-tu eu des migraines : 1-moins d'une fois par mois 2-1 fois par mois, 3- 1 fois tous les 15 jours, 4- 1 fois par semaine, 5- plusieurs fois par semaine, 6- au moins 1 fois/jour
- 5) Que fais-tu pour prévenir l'apparition de nouvelles crises ?
  - a) Tu prends des médicaments
  - b) Tu évites certaines activités
  - c) Tu essayes de te détendre
  - d) Autre
- 6) Quand tu es à l'école / au collège / au lycée : As-tu déjà eu des crises migraineuses lors desquelles tu n'as pas reçu de traitement ? Oui / Non
- 7) Trouves-tu que tu as moins de migraine depuis que tu es venu(e) en consultation à l'Hôpital ? Oui / Non

Annexe 4: Barème de calcul du score d'adhésion

Questions	Réponses	Ba- rème
<b>Questionnaire destiné aux Parents</b>		
4b	Correcte	2
	Ne sais pas	0
	Incorrecte	-1
4h	Oui	2
	Non	0
	Non cela dépend de l'intensité douloureuse	3
4i et 5	Même réponse	5
	1 écart	4
	2 écarts	3
	3 écarts	2
	4 écarts	1
	5 écarts	0
4k	Jamais	2
	1 fois	1
	Plusieurs fois	0
	Toujours	-1
4l	Oui sur conseil du pharmacien	1
	Oui sur conseil d'un autre professionnel de santé	1
	Oui grâce à votre propre expérience de prise en charge de la migraine	0
	Oui sur conseil d'une personne n'appartenant pas au milieu médical (ami, famille...)	0
	Oui grâce à ce que vous avez lu sur internet	0
	Non	3
6	Des Traitements médicamenteux prescrits sur l'ordonnance de l'Hôpital	1
	Des Traitements médicamenteux non prescrits sur l'ordonnance de l'Hôpital	-1

	Consultation chez un Psychologue	1
	Consultation chez un Ostéopathe	0
	Médecin Homéopathe	0
	Relaxation / méditation / Sophrologie	1
	Consultation chez un Acupuncteur	0
	Consultation chez un Naturopathe	0
	Éviction des facteurs déclenchants	1
	<i>Autres</i>	-1
7a	Oui	1
	Non	0
	Non concerné car traitement géré par l'enfant lui même	1
<b>Questionnaire destiné aux Enfants</b>		
3b	Dès que tu commences à avoir mal à la tête	2
	Avant d'avoir mal à la tête	0
	Quand tu es malade (rhume, toux, mal au ventre...)	-1
5	Tu prends des médicaments	-1
	Tu évites certaines activités	1
	Tu essayes de te détendre	1
	Autre	-1

## Bibliographie :

1. Mise au point - Pédadol [Internet]. [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: <http://pedadol.org/Centre-de-la-migraine-de-l-enfant.html>
2. Isnard H. Céphalées de l'enfant. Datatraitésne17-29424 [Internet]. 9 févr 2016 [cité 27 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1030460>
3. Isnard.H. Céphalées de l'Enfant. EMC neurologie Volume 13. avr 2016;
4. Ihsclassification. 1. Migraine [Internet]. ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. [cité 19 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ichd-3.org/1-migraine/>
5. Valade D. Migraine. Datatraitésne17-60920 [Internet]. 21 août 2015 [cité 27 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/995073>
6. Critères IHS [Internet]. [cité 19 févr 2019]. Disponible sur: [http://www.migraine-enfant.org/pro\\_s2\\_contenu.htm](http://www.migraine-enfant.org/pro_s2_contenu.htm)
7. Ducros A. Génétique de la migraine. Rev Neurol (Paris). mai 2013;169(5):360-71.
8. Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR. Genetic insights into migraine and glutamate: a protagonist driving the headache. J Neurol Sci. août 2016;367:258-68.
9. Yee NS. TRPM8 Ion Channels as Potential Cancer Biomarker and Target in Pancreatic Cancer. In: Advances in Protein Chemistry and Structural Biology [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 10 mars 2019]. p. 127-55. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876162316300013>
10. Les mécanismes de la potentialisation à long terme [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/neuro/plasticite/html/potentialisation.htm>
11. Mantuano E, Lam MS, Gonias SL. LRP1 Assembles Unique Co-receptor Systems to Initiate Cell Signaling in Response to Tissue-type Plasminogen Activator and Myelin-associated Glycoprotein. J Biol Chem. 22 nov 2013;288(47):34009-18.
12. Ducros A. Génétique de la migraine. Rev Neurol (Paris). mai 2013;169(5):360-71.
13. Géraud G. Physiopathologie de la migraine. Douleur Analgésie. sept 2010;23(3):126-32.
14. Cuvellier J-C, Mars A, Vallée L. The Prevalence of Premonitory Symptoms in Paediatric Migraine: A Questionnaire Study in 103 Children and Adolescents. Cephalalgia. nov 2009;29(11):1197-201.
15. Charles A. The Evolution of a Migraine Attack - A Review of Recent Evidence. Headache J Head Face Pain. févr 2013;53(2):413-9.
16. Gatt M-T, Belin C. Migraines : points de vue d'un neurologue et d'un médecin de la douleur. Rev Fr Psychosom. 2008;34(2):87.
17. Dallel R, Villanueva L, Woda A, Voisin D. Neurobiologie de la douleur trigéminal. MS Médecine Sci. 2003;19(5):567-74.
18. Pietrobon D. Migraine: New Molecular Mechanisms. The Neuroscientist. août 2005;11(4):373-86.
19. Conrath M, Van Steenwinckel J. Rôle du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> de la sérotonine dans la douleur neuropathique périphérique. Douleurs Eval - Diagn - Trait. juin 2009;10(3):127-35.

20. Dallel R, Villanueva L, Woda A, Voisin D. Neurobiologie de la douleur trigéminal. médecine/sciences. mai 2003;19(5):567-74.
21. Tripathi GM, Kalita J, Misra UK. Role of glutamate and its receptors in migraine with reference to amitriptyline and transcranial magnetic stimulation therapy. Brain Res. oct 2018;1696:31-7.
22. Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. Rev Neurol (Paris). janv 2013;169(1):14-29.
23. Richer L, Billinghamurst L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 19 avr 2016 [cité 16 déc 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005220.pub2>
24. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, et al. Children's Ibuprofen Suspension for the Acute Treatment of Pediatric Migraine. Headache J Head Face Pain. sept 2002;42(8):780-6.
25. SFEMC - Céphalée de tension [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <http://sfemc.fr/maux-de-tete/cephalee-de-tension.html>
26. Lewis DW, Winner P, Wasiewski W. The Placebo Responder Rate in Children and Adolescents. Headache J Head Face Pain. mars 2005;45(3):232-9.
27. Poddighe D, Brambilla I, Licari A, Marseglia GL. Ibuprofen for Pain Control in Children: New Value for an Old Molecule. Pediatr Emerg Care. juin 2018;1.
28. Résumé des caractéristiques du produit - ADVIL 200 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 févr 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68634000&typedoc=R>
29. Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. Oman Med J. juill 2010;25(3):155-1661.
30. Résumé des caractéristiques du produit - ADVILMED ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1 ml, suspension buvable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 févr 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61902232&typedoc=R>
31. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: Report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 28 déc 2004;63(12):2215-24.
32. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in Migraine: A Comparative Review of Pharmacology, Pharmacokinetics and Efficacy. Drugs. déc 2000;60(6):1259-87.
33. Résumé des caractéristiques du produit - IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 févr 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67153334&typedoc=R>
34. Headaches in over 12s: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/chapter/recommendations>
35. Kacperski J, Bazarsky A. New Developments in the Prophylactic Drug Treatment of Pediatric Migraine: What Is New in 2017 and Where Does It Leave Us? Curr Pain Headache Rep [Internet].



août 2017 [cité 27 déc 2018];21(8). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-017-0638-4>

36. Fuseau E, Petricoul O, Moore KH, Barrow A, Ibbotson T. Clinical Pharmacokinetics of Intranasal Sumatriptan: Clin Pharmacokinet. 2002;41(11):801-11.
37. Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and Tolerability of Almotriptan in Adolescents: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Headache J Head Face Pain. oct 2008;48(9):1326-36.
38. Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hämäläinen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. Cephalalgia. juill 2012;32(10):750-65.
39. Fraser IP, Han L, Han TH, Li C-C, Hreniuk D, Stoch SA, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Rizatriptan in Pediatric Migraineurs in a Randomized Study. Headache J Head Face Pain. avr 2012;52(4):625-35.
40. McKeage K. Zolmitriptan Nasal Spray: A Review in Acute Migraine in Pediatric Patients 12 Years of Age or Older. Pediatr Drugs. févr 2016;18(1):75-81.
41. Annequin D, Tourniaire B. Migraine et céphalées de l'enfant et de l'adolescent. Arch Pédiatrie. mai 2005;12(5):624-9.
42. Khrizman M, Pakalnis A. Management of Pediatric Migraine: Current Therapies. Pediatr Ann. 1 févr 2018;47(2):e55-60.
43. Beer A-M, Burlaka I, Buskin S, Kamenov B, Pettenazzo A, Popova D, et al. Usage and Attitudes Towards Natural Remedies and Homeopathy in General Pediatrics: A Cross-Country Overview. Glob Pediatr Health. 4 mars 2016;3:2333794X1562540.
44. Dalla Libera D, Colombo B, Pavan G, Comi G. Complementary and alternative medicine (CAM) use in an Italian cohort of pediatric headache patients: the tip of the iceberg. Neurol Sci. mai 2014;35(S1):145-8.
45. Dalla Libera D, Colombo B, Pavan G, Comi G. Complementary and alternative medicine (CAM) use in an Italian cohort of pediatric headache patients: the tip of the iceberg. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. mai 2014;35 Suppl 1:145-8.
46. Magis D, Gerardy P-Y, Remacle J-M, Schoenen J. Sustained Effectiveness of Occipital Nerve Stimulation in Drug-Resistant Chronic Cluster Headache. Headache J Head Face Pain. sept 2011;51(8):1191-201.
47. DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, Markovic D, Gornbein J, Murray D, et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. Neurology. 26 févr 2013;80(9):786-91.
48. Przeklasa-Muszyńska A, Skrzypiec K, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Non-invasive transcutaneous Supraorbital Neurostimulation (tSNS) using Cefaly® device in prevention of primary headaches. Neurol Neurochir Pol. mars 2017;51(2):127-34.
49. Bougea A, Spantideas N, Chrousos GP. Stress management for headaches in children and adolescents: A review and practical recommendations for health promotion programs and well-being. J Child Health Care. mars 2018;22(1):19-33.
50. Gutiérrez-Maldonado J, Gutiérrez-Martínez O, Loreto-Quijada D, Nieto-Luna R. The use of virtual reality for coping with pain with healthy participants. Psicothema. nov 2012;24(4):516-22.

51. M Laroche-Joubert, S Chatelain Monnetreau, M Moro. Thérapies de relaxation chez l'enfant. *Psychiatrie/Pédopsychiatrie*. juill 2016;13(3).
52. FMPMC-PS - Fondements théoriques et techniques de la relaxation - Psychomotricité première année [Internet]. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polysPSM/psychomot/relaxation1/POLY.Chp.1.html>
53. Rousseau-Salvador C, Amouroux R. Thérapie comportementale et cognitive de groupe pour les enfants et les adolescents céphalalgiques. *Douleur Analgésie*. mars 2010;23(1):36-40.
54. Shiri S, Feintuch U, Weiss N, Pustilnik A, Geffen T, Kay B, et al. A Virtual Reality System Combined with Biofeedback for Treating Pediatric Chronic Headache—A Pilot Study. *Pain Med*. mai 2013;14(5):621-7.
55. Endres HG, Diener H-C, Molsberger A. Role of acupuncture in the treatment of migraine. *Expert Rev Neurother*. sept 2007;7(9):1121-34.
56. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick EA, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 28 juin 2016 [cité 31 janv 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001218.pub3>
57. VIDAL - Le site de référence des professionnels de santé [Internet]. [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
58. Bonfert M, Straube A, Schroeder A, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary Headache in Children and Adolescents: Update on Pharmacotherapy of Migraine and Tension-Type Headache. *Neuropediatrics*. 9 janv 2013;44(01):003-19.
59. Sorge F, Simone RD, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in Prophylaxis of Childhood Migraine: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Cephalalgia*. mars 1988;8(1):1-6.
60. Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae J-H, Choi J, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. *Eur J Paediatr Neurol*. janv 2013;17(1):45-9.
61. Victor S, Ryan S. Drugs for preventing migraine headaches in children. In: *The Cochrane Collaboration*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003 [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002761>
62. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med*. 12 janv 2017;376(2):115-24.
63. Eidlitz-Markus T, Dlugatch Y, Haimi-Cohen Y, Goldberg-Stern H, Zeharia A. Nonpharmacologic Treatment of Migraine With Low-Dose Propranolol or Amitriptyline. *Pediatr Neurol*. juin 2012;46(6):345-9.
64. Topiramate [Internet]. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/topiramate>
65. Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Topiramate for Migraine Prevention in Pediatric Subjects 12 to 17 Years of Age. *PEDIATRICS*. 1 mars 2009;123(3):924-34.
66. Silcocks P, Whitham D, Whitehouse WP. P3MC: A double blind parallel group randomised placebo controlled trial of Propranolol and Pizotifen in preventing migraine in children. *Trials* [Internet]. déc 2010 [cité 29 janv 2019];11(1). Disponible sur: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-11-71>

67. Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in Childhood Migraine. *Eur Neurol*. 1986;25(1):32-5.
68. Antisérotoninergiques [Internet]. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiserotoninergiques>
69. Levin M, Silberstein SD, Gilbert R, Lucas S, Munsie L, Garrelts A, et al. Basic Considerations for the Use of Monoclonal Antibodies in Migraine: Headache Currents. *Headache J Head Face Pain*. nov 2018;58(10):1689-96.
70. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas D-D, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* [Internet]. déc 2019 [cité 25 févr 2019];20(1). Disponible sur: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-018-0955-y>
71. Israel H, Neeb L, Reuter U. CGRP Monoclonal Antibodies for the Preventative Treatment of Migraine. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. mai 2018 [cité 25 févr 2019];22(5). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-018-0686-4>
72. Xu D, Chen D, Zhu L, Tan G, Wang H, Zhang Y, et al. Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cephalalgia*. 21 févr 2019;033310241982900.
73. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Rev Mal Respir*. févr 2005;22(1):31-4.
74. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ*. 24 sept 1994;309(6957):765-9.
75. Eidlitz-Markus T, Zeharia A. Symptoms and clinical parameters of pediatric and adolescent migraine, by gender - a retrospective cohort study. *J Headache Pain* [Internet]. déc 2017 [cité 9 févr 2019];18(1). Disponible sur: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-017-0789-z>
76. Barbara Tourniaire, Christophe Tzourio, Daniel Annequin, Cecile Dumas, Catherine Cariou, Isabelle Walus. Enquête française épidémiologique [Internet]. <http://www.migraine-enfant.org>. Disponible sur: [http://www.migraine-enfant.org/pro\\_02\\_s9.htm](http://www.migraine-enfant.org/pro_02_s9.htm)
77. Solotareff L, Cuvellier J-C, Duhamel A, Vallée L, Tich SNT. Trigger Factors in Childhood Migraine: A Prospective Clinic-Based Study From North of France. *J Child Neurol*. juill 2017;32(8):754-8.
78. Michel Salvador. Observance médicamenteuse.
79. Benoit M, Pon J, Zimmermann MA. Comment évaluer la qualité de l'observance ? *L'Encéphale*. janv 2009;35:S87-90.
80. Kroon Van Diest AM, Ramsey R, Aylward B, Kroner JW, Sullivan SM, Nause K, et al. Adherence to Biobehavioral Recommendations in Pediatric Migraine as Measured by Electronic Monitoring: The Adherence in Migraine (AIM) Study. *Headache J Head Face Pain*. juill 2016;56(7):1137-46.
81. Reach G. Observance à l'adolescence. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 nov 2017;11(7):650-6.
82. British National Formulary for Children - BNFc.
83. Carol K Taketomo. Pediatric and neonatal dosage Handbook. An extensive resource for clinicians treating pediatric and neonatal patients. 24ème édition. Lexicomp; 2018.

## ABSTRACT

**TITLE:** Childhood migraine: descriptive study of a cohort of patients followed at the children's Hospital and analysis of therapeutic adherence

---

**SUMMARY:** The first part of this thesis is a bibliographical review of pediatric migraine concerning diagnosis, etiology, physiopathology and treatments. The second part is a study of the epidemiology and therapeutic adherence of patients who came for consultation at the Children's Hospital of Toulouse. The epidemiological study was carried out on the basis of consultation reports from 55 patients aged from 4 to 14 years old. It deals with the characteristics of the children (age, sex, parent's profession, the presence of ophthalmic correction and/or psychological follow-up), those of their migraines (frequency of attacks, associated headaches symptoms, triggering factors) and their impact on children's schooling. An analysis of therapeutic adherence to the care project was carried out on 19 patients based on their answer to a questionnaire. Factors that could influence this adherence were studied.

**TITRE :** La migraine de l'enfant : étude descriptive d'une cohorte de patients suivis à l'hôpital des enfants et analyse de l'adhésion thérapeutique

---

**RESUME :** La première partie de cette thèse est une revue bibliographique de la migraine chez l'enfant concernant le diagnostic, les étiologies, la physiopathologie et les traitements. La deuxième partie est une étude de l'épidémiologie et de l'adhésion thérapeutique des patients venus en consultation à l'Hôpital des Enfants de Toulouse. Une étude épidémiologique a été réalisée à partir des comptes rendus de consultation de 55 patients âgés de 4 à 14 ans. Elle s'intéresse notamment aux caractéristiques des enfants (l'âge, le sexe, la profession des parents, la présence d'une correction ophtalmique et/ou d'un suivi psychologique) ainsi qu'à celles de leurs migraines (la fréquence des crises, les symptômes associés aux céphalées, les facteurs déclenchants) et à leur impact sur la scolarité des enfants. Une analyse de l'adhésion thérapeutique au projet de soins a été réalisée sur 19 patients grâce à leurs réponses à un questionnaire. Les facteurs pouvant influencer cette adhésion ont été étudiés.

---

**Titre et résumé en Anglais :** voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie

---

**MOTS-CLES :** Migraine, Pédiatrie, Traitement, Epidémiologie, Adhésion Thérapeutique, Education Thérapeutique

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**

Facultés des sciences Pharmaceutiques, Toulouse III

35 chemin des maraichers

31062 Toulouse cedex

---

**Directeur de thèse :** Dr Caroline VIARD