

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE SANTE**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNÉE : 2024

THESE 2024 TOU3 2029

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement  
Par

CAMBON Clémentine

**LA MIGRAINE CHEZ LES FEMMES : RÔLE DES HORMONES  
SEXUELLES, LIEN AVEC LA PRISE EN CHARGE ET IMPACT SUR LA  
QUALITÉ DE VIE**

Mardi 28 mai 2024

Directeur de thèse : Sainte-Marie Yannis

**JURY**

Président : Roussin Anne  
1er assesseur : Pereira Clémentine

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**  
**au 08 mars 2023**

**Professeurs Émérites**

Mme	BARRES A.	Biologie Cellulaire
M.	BENOIST H.	Immunologie
Mme	NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme	ROQUES C.	Bactériologie – Virologie
M.	ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M.	SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme	AYYOUB M.	Immunologie
M.	CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M.	CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme	DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M.	M. FAVRE G.	Biochimie
Mme	GANDIA P.	Pharmacologie
M.	PARINI A.	Physiologie
M.	PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme	ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme	SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M.	VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme	BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme	BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme	COSTE A.	Parasitologie
Mme	COUDERC B.	Biochimie
M.	CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme	DERAEVE C.	Chimie Thérapeutique
M.	FABRE N.	Pharmacognosie
Mme	GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M.	GUIARD B.	Pharmacologie
M.	LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme	MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme	REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M.	SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme	SIXOU S.	Biochimie
Mme	TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme	WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M.	DEL COURT N.	Biochimie
Mme	JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme	KELLER L.	Biochimie
M.	PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme	ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme	ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme	SALABERT A.S.	Biophysique
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	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	GADEA A.	Pharmacognosie Chimie
Mme	HALOVA-LAJOIE B.	Pharmaceutique
Mme	JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme	LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme	LEFEVRE L.	Physiologie
Mme	LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M.	LE NAOUR A.	Toxicologie
M.	LEMARIE A.	Biochimie
M.	MARTI G.	Pharmacognosie
Mme	MONFERRAN S	Biochimie
M.	PILLOUX L.	Microbiologie
M.	SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M.	STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M.	SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme	TERRISSE A-D.	Hématologie Pharmacie
Mme	TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Galénique
Mme	VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M.	AL SAATI A	Biochimie
Mme	BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme	CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme	CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme	DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M.	LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme	RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme	STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme	HAMZA Eya	Biochimie
Mme	MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M.	TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

## REMERCIEMENTS

**À monsieur le professeur Yannis Sainte-Marie**, pour avoir accepté la direction de ma thèse. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour tout l'intérêt que vous avez pu porter à celle-ci. Merci pour votre relecture méticuleuse, pour la pertinence de vos commentaires ainsi que pour votre compréhension et votre implication tout au long de ce processus. Je suis extrêmement reconnaissante de pouvoir faire juger mon travail par un professeur dont j'ai toujours apprécié l'enseignement. Soyez assurée de la sincérité de mon estime et de mes remerciements.

**À madame le professeur Anne Roussin**, pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**À madame le docteur Clémentine Pereira**, pour ton soutien inconditionnel et pluriel. Des bancs de la fac à ceux du Marché Noir, depuis Toulouse jusqu'à Paris, merci d'être à la fois une amie incroyable et une consœur talentueuse. Je suis, chère homologue, très heureuse de te compter parmi ce jury. Sois assurée de mon éternelle reconnaissance.

**À l'ensemble des patientes migraineuses**, pour votre disponibilité et votre confiance. L'étude menée a pu se réaliser comme escompté grâce à vous toutes. Je nourris sincèrement l'espoir de contribuer, à ma manière, à votre combat contre cette maladie.

**À Gérard**, mon grand-père adoré, merci pour TOUT. Je te serais éternellement reconnaissante pour m'avoir transmis ta curiosité, ta jovialité, et ton souci des choses bien faites. Merci pour tout l'amour dont tu as fait preuve, j'espère profondément t'avoir rendue fier.

**À mes grand-mères**: j'ai la chance d'avoir beaucoup de personnalités féminines inspirantes dans mon entourage, et vous représentez mes deux plus grands modèles. Vous êtes des femmes passionnantes, j'ai tellement de chance de vous avoir à mes côtés. Merci pour l'éducation, merci pour l'amour que vous me portez, merci pour les innombrables gestes d'attention, merci Gaby pour les rocamadours sur la terrasse et mamie Jeanne pour les pommes de terre poêlées... Merci pour l'inspiration que vous incarnez.

**À mon petit (trop grand) frère**, merci d'être là, même à l'autre bout du monde. Je suis tellement fière de la personne que tu es, si heureuse de la confiance et de la compassion que l'on se porte l'un à l'autre. J'espère garder ce lien si fort avec toi toute notre vie (ça dépendra essentiellement de ta capacité à laver la vaisselle régulièrement, tu le sais). Je te souhaite d'être heureux et de réaliser l'entièreté de tes rêves. J'espère bien en vivre certains avec toi! Je t'aime Pelut.

**À mes parents**, pour votre amour inconditionnel. Pour votre présence constante en physique ou à distance. Quelle chance nous avons avec Lucien d'évoluer dans ce cocon que vous nous avez soigneusement bâti. Merci pour toutes les valeurs que vous nous avez inculquées. Le fameux « chaque chose en son temps » a raisonné pas mal de fois pendant la rédaction de ce manuscrit..

Merci d'être des exemple pour nous. Merci de vous aimer, de nous avoir transmis la rigueur et la folie, le dépassement dans l'effort et le plaisir dans l'appréciation des bonnes choses de la vie. Si je peux dire que je suis heureuse et libre, si je suis fière de la femme que je suis aujourd'hui, c'est entièrement grâce à vous. J'espère que vous l'êtes aussi. Je vous aime plus fort que le roquefort et plus grand que la cathédrale de Rodez.

**À Justine**, pour m'avoir aidé à grandir. Pour m'avoir soutenu et aidé dans tout ce que j'ai pu entreprendre. Je suis tellement heureuse du lien que nous avons. Merci pour les discussions, les verres de bon vin, les danses au milieu des taties. Merci pour ton courage, ta bienveillance, ton écoute. Je

t'admire depuis toute petite et ce n'est pas près de s'arrêter ! Merci d'être ma cousine adorée, mon amie, ma sœur.

**À ma famille**, toute entière: Merci aux tantes pour les nombreux aller-retours à la gare ainsi que pour ma surdité pr eocce, Jean-Luc et Linda pour le stage à la clinique en 3 me, les cousins et cousines pour les soirées arros es, tonton Alain pour les karaok es, mais aussi les Perpignanais et les Montpelliérains.

**  Théo**, dans un premier temps pour ta relecture plus que méticuleuse, tu as été d'une précieuse aide. Mais aussi et surtout pour ton amitié et ta fidélité. Merci d'avoir si régulièrement apport e le pain lors des repas de l'appartement aux Carmes.   nos après-midi de révision, et ta participation à mes progrès en chimie... Je suis plus qu'heureuse de vivre à tes côtés (60 mètres, j'ai v erifi e).

**  Rapha**, pour ton amitié si enrichissante. Tout ce que tu m'apportes est immesurable. Ton humanité et tes qualités à part entière font de moi une meilleure personne. Merci de me tenir compagnie depuis les bancs du lycée, jusqu'aux (rares) tabourets de l'R de rien. Je suis impatiente de continuer à m'épanouir à tes côtés.   nos futurs concerts, nos futures bouffes, nos futures vacances, nos futures confidences, à notre avenir, je l'espère, sem e d'encore plus de ces moments si précieux à tes côtés.

**  Arthur**, pour ta bonne humeur incessante et ta curiosité inébranlable. Tu représentes pour moi un vrai modèle de pugnacité, et je dois dire que  a m'aura quelques peu aidé pour la rédaction de ce manuscrit... Merci d'être l'ami que tu es, inshallah on se voit bientôt à Casa!

**  Manu**, pour ta tendresse, ta perspicacité et ton altruisme. Merci pour le soutien dès les cours d'anglais au lycée... Merci pour tes playlists, et pour ton désormais célebre d ehanch e! Je suis comblée d'avoir un ami comme toi depuis tant d'années.

**  Nono**, pour ta positivité résistante à toute épreuve. Merci pour ton oreille attentive, pour tes talents de gérant de bar et ta maîtrise du barbecue!

**  Justine**, pour m'avoir permise de rendre ce manuscrit un peu plus joli. Merci de ne pas avoir changé depuis toutes ces années. Merci pour ton sourire, tes encouragements, la confiance que tu me donnes, les connaissances que tu me transmets. Je mesure la chance que j'ai de pouvoir te côtoyer depuis tant d'années.   très vite de notre côté de la planète!

**  Pauline**, pour nos retrouvailles à chaque petite étape de la vie. Merci pour ta persévérance, et ta confiance. Quel bonheur d'évoluer à tes côté, sous ton aile si bienveillante. J'ai hâte qu'on continue à rire, à se confier, à rigoler, à s'entraider, à progresser, à boire, à voyager, à pleurer, à danser, à cuisiner, à manger, à s'aimer, à profiter!

**  Claire**, ma Clairouze, merci pour ta compassion, ton humour, ta réceptivité et ton énergie. Je remercie l'algorithme qui a fait que la perpignanaise se soit retrouvée dans la même fac que l'aveyronnaise.  tre ton amie me rassure, m'apaise et me rend si fière. Tu es une personne incroyable, j'espère profiter de la vie bien longtemps avec toi!

**  Zo e**, ma trisse vénérée des e-mails, papesse incontestable des réseaux sociaux, reine adul ee de la relecture de thèse interminable sur voie ferrée, impératrice du TT sur canapé, je te remercie pour toutes ces qualités qui font de toi une excellente amie en termes de praticité (un peu moins pour le squattage de canapé, tu en conviendras). Par ailleurs, je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance pour être l'amie que tu es. Merci pour ta présence, pour ta créativité, pour ta joie de vivre. T'es une vraie guerrière, je grandis beaucoup à tes côtés. Pas merci pour tes vocals/podcasts.

**  Louise**, ma louwizd e, pour ton humanité et ton rôle d'ambassadrice du Bikini. Au nom de toutes les soirées du dégât, des discussions passionnantes, des danses hilarantes, des révisions moins mornes grâce à ta présence. Merci d'être mon amie. Merci pour ton rire, j'espère le ré-entendre très vite!

**À Marie**, pour tes bouffées d'air frais: dès le début, celles que tu m'as octroyé sur le chemin de la prépa... et toutes celles qui ont suivi, jusqu'à présent. Merci d'être si bienveillante, drôle, intéressante et à l'écoute! Chaque moment en ta compagnie est revigorant, même s'il est accompagné de pét nat'...

**À Natalia**, pour ta douceur et ta bienveillance. Merci de m'avoir accompagnée sur ce projet en étant ma collègue de thèse, et merci pour les réconfortantes courses sur les quais de Seine. J'espère profiter de toi avant ton grand départ!

**À Léo**, pour avoir un été un excellent voisin à Toulouse. Merci pour ces bouffées d'air frais que tu sais si bien offrir, pour ta culture et ta drôlerie.

**À Marie**, pour ta présence depuis si longtemps... Depuis le collège, quand on affrontait les tarnaises sur le terrain, jusqu'en PACES, ta présence et ton soutien m'ont toujours fait avancer. À présent à Paris, toutes deux thésées à quelques semaines d'intervalles, j'ai grand hâte d'en profiter à tes côtés et te souhaite une belle carrière (presque) Docteur Irlès!

**À Lucas & Hélène**, pour le meilleur des accueils à Paris. Merci pour votre soutien et votre écoute!

**À Emma et Lucas**, pour les éclats de rire devant Jules Guesdes en PACES. Je vous souhaite de vous épanouir dans vos spécialités respectives, mais aussi à côté! Hâte de vous revoir.

**À Romane**, mon étudiante préférée, devenue mon amie préférée d'au-delà de la Seine. Merci pour la joie que tu m'apportes lors des journées travaillées avec toi. Merci de m'accorder ta confiance. C'est promis, après la thèse je répondrai aux messages (enfin, un peu plus rapidement).

**À Inès**, pour les milliers d'heures à réviser ou rire (ou les deux) ensemble. Tu as été d'un énorme soutien pendant une grande partie de ces études interminables, et je t'en suis reconnaissante. Je te souhaite une belle vie, à l'officine, et ailleurs!

**À l'équipe de la pharmacie du Faubourg, et plus particulièrement à Anne**, grâce à qui j'ai eu l'envie de poursuivre en officine. Je me souviens parfaitement de cette période d'hésitation dans mes études, où, comme à ton habitude tu m'as accueillie à bras ouverts dans ta pharmacie. Cette thèse, je te la dois aussi un petit peu à vrai dire! Merci pour ta bienveillance, ta rigueur dans mon apprentissage, ta jovialité et ta passion pour ce métier. Je te suis profondément reconnaissante non seulement pour m'avoir formée en tant que professionnelle de santé, mais également pour toutes tes qualités humaines.

**À l'équipe de la pharmacie Jeanne d'Arc,**

**À l'équipe de la pharmacie Saint Éloi,**

**À l'équipe de la pharmacie Métro Temple.**

# TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>12</b>
<b>PARTIE I – GÉNÉRALITÉS SUR LA MIGRAINE</b>	<b>14</b>
<b><i>I.A – Définition et épidémiologie</i></b>	<b>14</b>
<b><i>I.B – Physiologie, clinique et facteurs favorisants de la migraine</i></b>	<b>15</b>
1- Expression clinique de la migraine	16
2- Physiologie de la migraine	18
3- Facteurs favorisants de la migraine	26
<b><i>I.C – Diagnostic de la migraine</i></b>	<b>28</b>
1- Diagnostic des céphalées	28
2- Diagnostic des migraines	29
3- Place des examens complémentaires	33
<b><i>I.D – Complications possibles</i></b>	<b>33</b>
1- Chronicisation de la migraine	34
2- Comorbidités vasculaires	35
3- Autres complications possibles	37
<b><i>I.E – Thérapies de la migraine</i></b>	<b>39</b>
1- Traitement de la crise	40
2- Traitement de fond	49
3- Traitements à éviter	55
<b><i>I.F – Les impacts de la migraine et leur évaluation</i></b>	<b>56</b>
1- La fréquence des crises	57
2- Une maladie invalidante	57
3- La qualité de vie	59
4- Les conséquences émotionnelles	59
5- L'impact économique	60
6- Les conséquences en fonction du sexe	61
<b>PARTIE II – LIEN HORMONES SEXUELLES ET MIGRAINE</b>	<b>63</b>
<b><i>II.A – Les chiffres</i></b>	<b>63</b>
1- Dans la population générale	64
2- Tout au long de la vie d'une femme	64
3- Au grès des cycles menstruels	65
<b><i>II.B – Les hormones sexuelles</i></b>	<b>66</b>
1- Généralités sur les hormones	66
2- Les hormones sexuelles stéroïdes	67
3- Le cycle hormonal féminin	70
<b><i>II.C – Impact des hormones dans la douleur selon le sexe</i></b>	<b>71</b>
1- Étudier la douleur	71
2- Douleur et sexe	73
3- Les canaux TRP	75
<b><i>II.D – Lien entre les hormones sexuelles et la douleur migraineuse</i></b>	<b>82</b>
1- Pistes de réflexion concernant la migraine en général	82
2- Les théories concernant la migraine cataméniale	89

3-	Influence de la contraception hormonale	91
4-	Conclusion	94
<b>PARTIE III – ÉTUDE QUALITATIVE DE L’IMPACT DE LA MIGRAINE CHEZ LES FEMMES MIGRAINEUSES</b>		<b>97</b>
<b>III.A – Matériel et méthodes</b>		<b>97</b>
1-	Type d’étude	97
2-	Population de l’étude	98
3-	Guide et technique d’entretien	98
4-	Déroulement des entretiens	99
5-	Traitement des données	100
6-	Limites de l’étude	100
<b>III.B – Résultats</b>		<b>101</b>
1-	Histoire de la maladie	101
2-	Demande envers le corps médical	110
3-	Représentation de la migraine	114
4-	Vécu de la maladie : impact psychologique et charge mentale	121
5-	Répercussions sociales	130
<b>III.C – Que doit-on retenir ?</b>		<b>135</b>
1-	D’après les patientes	135
2-	Pistes de réflexion pour l’officine	136
<b>PARTIE IV – AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE À L’OFFICINE</b>		<b>139</b>
<b>IV.A – La nécessité d’intervenir en officine</b>		<b>139</b>
1-	État des lieux : les migraineux sont mal pris en charge	139
2-	Rôle primordial du pharmacien dans l’éducation du patient	140
3-	Rôle clé dans le dépistage	141
<b>IV.B – Prise en charge à l’officine de la migraine classique</b>		<b>142</b>
1-	Rappeler les mesures hygiéno-diététiques	142
2-	Conseiller des alternatives non médicamenteuses	144
3-	Conseiller des thérapies complémentaires	148
4-	Accompagner les patients	151
<b>IV.C – Prise en charge de la migraine cataméniale</b>		<b>155</b>
1-	Traitement de crise	156
2-	Traitement préventif	157
<b>IV.D – Prise en charge de la migraine au cours de la vie reproductive d’une femme</b>		<b>159</b>
1-	Prise en charge des femmes en âge de procréer	160
2-	Prise en charge des femmes enceintes	161
3-	Prise en charge des femmes allaitantes	167
<b>IV.E – Prise en charge de la migraine en cas d’apport exogène d’hormones</b>		<b>172</b>
1-	Migraine et contraception	172
2-	Migraine et traitement hormonal de la ménopause	178
<b>DISCUSSION</b>		<b>182</b>
<b>CONCLUSION</b>		<b>184</b>
<b>ANNEXES</b>		<b>185</b>



## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b>	Tableau récapitulatif des traitements non spécifiques de la migraine aiguë, d'après les Recommandation de la SFEMC	<b>42</b>
<b>Tableau 2</b>	Tableau récapitulatif des traitements anti-inflammatoires de la migraine aiguë, d'après les Recommandation de la SFEMC	<b>43</b>
<b>Tableau 3</b>	Tableau récapitulatif des triptans, d'après les Recommandation de la SFEMC	<b>45</b>
<b>Tableau 4</b>	Tableau récapitulatif des dérivés de l'ergotamine, d'après les Recommandation de la SFEMC et les données issues de la HAS	<b>46</b>
<b>Tableau 5</b>	Tableau récapitulatif des dérivés des Gépants et Ditans, d'après les Recommandation de la SFEMC	<b>47</b>
<b>Tableau 6</b>	Tableau récapitulatif des dérivés des traitements de fond non spécifiques de la migraine, d'après les Recommandation de la SFEMC, les données de la HAS et du VIDAL	<b>52</b>
<b>Tableau 7</b>	Tableau récapitulatif des CGRP-mab, d'après les Recommandation de la SFEMC	<b>54</b>
<b>Tableau 8</b>	Tableau récapitulatif des points communs entre les canaux TRP et la migraine	<b>78</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b>	Schéma des voies de la douleur	<b>20</b>
<b>Figure 2</b>	Schématisation du système trigémino-vasculaire et du complexe trigémino-cervical	<b>21</b>
<b>Figure 3</b>	Classification des migraines	<b>30</b>
<b>Figure 4</b>	Diagnostic des migraines sans aura	<b>30</b>
<b>Figure 5</b>	Diagnostic des migraines avec aura (1)	<b>31</b>
<b>Figure 6</b>	Diagnostic des migraines avec aura (2)	<b>32</b>
<b>Figure 7</b>	Diagnostic des migraines probables	<b>33</b>
<b>Figure 8</b>	Diagramme des céphalées chroniques	<b>34</b>
<b>Figure 9</b>	Diagnostic des migraines chronique	<b>34</b>
<b>Figure 10</b>	Diagnostic des infarctus migraineux	<b>36</b>
<b>Figure 11</b>	Diagnostic des états de mal migraineux	<b>37</b>
<b>Figure 12</b>	Diagnostic des auras persistantes sans infarctus	<b>37</b>
<b>Figure 13</b>	Diagnostic des crises épileptiques déclenchées par une aura migraineuse	<b>38</b>
<b>Figure 14</b>	« Le médecin de dames », lithographie par Charles Jacques, publiée le 5 Novembre 1843 dans le Charivari	<b>39</b>
<b>Figure 15</b>	Exemple de présentation pour le questionnaire HIT	<b>58</b>
<b>Figure 16</b>	Exemple de présentation pour le questionnaire MIDAS	<b>58</b>
<b>Figure 17</b>	Structure chimique des hormones stéroïdes sexuelles	<b>69</b>
<b>Figure 18</b>	Structure d'un canal TRP	<b>77</b>
<b>Figure 19</b>	Classification des céphalées ou migraines liées au sevrage en œstrogènes, d'après l'ICHD-III	<b>92</b>
<b>Figure 20</b>	Capture d'écran de l'application Migraine Buddy®	<b>155</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>CCQ</b>	Céphalées chroniques quotidiennes
<b>CGRP</b>	Peptide relié au gène calcitonine « calcitonin gene-related peptide »
<b>CHC</b>	Contraceptifs hormonaux combinés
<b>COEP</b>	Contraceptif oestroprogestatif combiné
<b>COP</b>	Contraceptif oestroprogestatif
<b>CRAT</b>	Centre de référence sur les agents tératogènes
<b>DHEA</b>	Déhydroépiandrostérone
<b>DIU</b>	Dispositif intra-utérin
<b>DSM</b>	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
<b>EEG</b>	Électroencéphalogramme
<b>EHF</b>	Fédération européenne des céphalées
<b>EN</b>	Échelle numérique (de la douleur)
<b>ESCRH</b>	Société européenne de contraception et de santé reproductive
<b>IdM</b>	Infarctus du myocarde
<b>IMAO</b>	Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>LDLs</b>	Lipoprotéines de basse densité « low-density lipoprotein »
<b>NMDA</b>	N-méthyl-D-aspartate
<b>PREEMPT</b>	Protocol for Expression and Experimentation with Muscles in Patients with Spasticity
<b>RID</b>	Dose relative pour le nourrisson
<b>RR</b>	Risque relatif
<b>Sd</b>	Syndrome
<b>SFEMC</b>	Société française d'étude des migraines et céphalées
<b>SII</b>	Syndrome de l'intestin irritable
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TENS</b>	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

<b><i>TEP</i></b>	Tomographie à émission de positons
<b><i>THM</i></b>	Traitement hormonal de ménopause
<b><i>THS</i></b>	Traitement hormonal substitutif

## INTRODUCTION

« J'ai mal à la tête » : cette phrase plus que banale prononcée de manière récurrente au comptoir, par un patient à la recherche d'antalgiques ou de conseils, peut avoir pour origine une multitude de causes. La céphalée est un symptôme exprimé par les Hommes depuis la nuit des temps, pouvant être unique ou bien noyée dans un riche contexte clinique.

Si certaines douleurs crâniennes ont à présent une explication reconnue et des traitements satisfaisants, la migraine, elle, malgré sa fréquence et son caractère universel, reste une pathologie exceptionnellement mystérieuse.

Les premières descriptions de la maladie sont retrouvées chez les babyloniens qui en faisaient une divinité ou encore les assyriens pour qui elle représentait une menace pour les Hommes sans Dieu. Ce sera chez les grecs, grâce notamment à Hippocrate et ses disciples que les termes « hémicrania » et « hémicranion » feront leur apparition. La langue latine emploiera par la suite « hemigrania » ou « hemicrania », qui par altération donneront en français le mot « migraine ». Difficile à cerner, les hypothèses quant à son origine et sa physiologie seront nombreuses et extravagantes, et sa représentation toujours profondément ancrée dans les contextes sociaux au fil des époques. Au XIX<sup>ème</sup> siècle, Balzac dit de la migraine qu'« elle est la reine des maladies, l'arme la plus plaisante et la plus terrible employée par les femmes concernant leurs maris ». Plus récemment, les études de la maladie se sont vigoureusement développées suite à la parution de la classification des céphalées par l'International Headache Society (IHS), qui permet à l'ensemble de la communauté médicale internationale de travailler autour de critères précis et unanimement reconnus. Bien que les bases cliniques soient à présent connues, les interprétations physiologiques et la représentation de la maladie chez les professionnels de santé ou dans la population en général restent intrigantes.

Prédominant largement chez les femmes, la migraine a longtemps été associée à l'idée du "sexe faible". Cette perception a des répercussions sur la façon dont la maladie est perçue et, par conséquent, sur son traitement. Il est ainsi légitime de se questionner sur l'influence des hormones sexuelles dans la survenue de la migraine et d'évaluer son impact sur la qualité de vie des femmes, dans le but d'améliorer leur prise en charge. Pour ce faire, nous débuterons par dresser un état des lieux des connaissances actuelles sur la migraine. Ensuite, nous nous pencherons sur la relation entre les hormones sexuelles féminines et les mécanismes de cette

pathologie. Par la suite, nous présenterons les résultats d'une étude qualitative visant à mettre en lumière les difficultés quotidiennes des femmes migraineuses, pour enfin explorer dans une quatrième partie les différentes pistes d'amélioration pour une meilleure prise en charge à l'officine.

## PARTIE I- GÉNÉRALITÉS SUR LA MIGRAINE

### I.A- DÉFINITION et ÉPIDÉMIOLOGIE

À l'image des connaissances que l'on a sur la pathologie, la migraine est définie par son expression clinique, plutôt que par sa physiologie. Ainsi, l'INSERM parle d'une « maladie chronique caractérisée par des crises récurrentes qui se traduisent essentiellement par d'intenses céphalées », le VIDAL « des maux de tête particuliers qui peuvent durer quelques heures à quelques jours », tandis que l'OMS évoque simplement une « céphalée primitive » (1)(2)(3).

Sur le plan épidémiologique, la création de la classification internationale des céphalées (ICHD) par l'International Headache Society (IHS) a permis un large progrès des études. En effet, avant l'existence de celle-ci, les enquêtes sur la migraine étaient très disparates : elles pouvaient porter sur des populations très restreintes aussi bien que sur un très large échantillon avec des critères de sélection imprécis. Depuis l'élaboration de l'ICHD, les études de l'épidémiologie de la migraine sont construites grâce à des critères diagnostiques précis, homogènes, et universels. Cette classification ne cesse de s'améliorer depuis sa première version il y a 30 ans (ICHD-1), en raison de l'apport des nouvelles données scientifiques et des avis d'experts régulièrement révisés. La dernière version (ICHD-3) est parue en ce début d'année 2023 dans la revue *Cephalalgia*. Depuis un peu plus de vingt ans donc, les données épidémiologiques que l'on obtient de la migraine et plus largement des céphalées sont relativement stables (4)(5).

La prévalence des céphalées primaires est estimée à 47% : une personne sur deux en souffre, ce qui justifie le fait que ce soit l'un des motifs le plus fréquent en consultation médicale (4). La migraine est la pathologie neurologique la plus fréquente et c'est le type de céphalée pour laquelle il existe le plus de données épidémiologiques. Sa prévalence au niveau mondial est selon les sources comprise entre 15 et 20% chez l'adulte. Elle varie en fonction de la géographie : différentes études obtiennent des pourcentages plus élevés de migraineux au sein des populations caucasiennes, par comparaison avec les asiatiques. Par ailleurs, il existe une nette prédominance féminine avec un sex-ratio 1/3 chez les adultes, et celui-ci reste inchangé dans n'importe quelle région du globe. Au cours de la vie, la prévalence augmente généralement depuis l'adolescence pour atteindre un pic entre 30 et 50 ans (1)(4)(6)(7)(8).

En France, l'étude FRAMIG-3 (première enquête française fondée sur les critères IHS en 2004) estimait que 11,2% des Français étaient atteints de migraine stricte et 10,1% de migraine probable (céphalée remplissant tous les critères de la migraine sauf un). Ces chiffres restent stables de nos jours : d'après la Fédération Française de Neurologie, la migraine importune 20% des Français (7)(9).

C'est une pathologie invalidante pouvant avoir un fort retentissement sur la qualité de vie du patient : environ 75% des personnes souffrant de migraines connaissent des crises de fréquence hebdomadaire à mensuelle, tandis que 10% subissent des crises chaque semaine. Selon le Global Burden Disease (GBD) de 2019, un outil développé par l'Institute for Health Metric and Evaluation pour évaluer l'impact des maladies sur la santé, la migraine est la deuxième cause d'invalidité mondiale, occupant la première place chez les femmes. Les céphalées représentent 46,6 millions d'années vécues avec une incapacité (désignées en anglais sous l'appellation "years of disability" et abrégées en "YLDs"), dont 88,2% sont attribuables à la migraine. Chez les femmes, la migraine se classe en troisième position en termes de YLDs, après les douleurs dorsales et la dépression. (6)(8)(10)(11).

En dépit de son impact lourd sur le quotidien, la maladie reste sous diagnostiquée : selon la HAS entre 30 et 45 % des migraineux n'ont jamais consulté, et ignorent par conséquent leurs possibilités de prise en charge. Quant aux patients conscients de leur pathologie, seulement 20% d'entre eux consultent spécifiquement pour la migraine (9)(12).

## I.B- CLINIQUE, PHYSIOLOGIE ET FACTEURS FAVORISANT DE LA MIGRAINE

Le fonctionnement de la migraine est encore assez mal connu. Souvent définie comme un orage vasomoteur cérébral, plusieurs théories s'entremêlent depuis plusieurs années, sans que l'on puisse pour autant identifier le primum movens de la crise, ni les liens exacts avec l'expression clinique et les modulations apportées par des facteurs périphériques ou centraux. Il s'agit là de faire un état des lieux des connaissances actuelles afin de comprendre les différentes pistes de réflexions que la recherche nous propose.



## 1- EXPRESSION CLINIQUE DE LA MIGRAINE

*« C'est par moments, dans ma tête, comme le déplacement d'une chose lourde, décrochée, qui par son penchement à droite ou à gauche entraîne mon corps de ce côté, et est au moment de lui faire perdre l'équilibre. Sur le plancher des vaches, on dirait qu'il y a quelquefois dans mon être un roulis des organes intérieurs » Goncourt & Goncourt (1956, vol. 3, p.351)*

La migraine s'exprime uniquement par sa douleur. La manière dont celle-ci surgit et les symptômes l'accompagnant permettent d'identifier différents types de crises.

### **Migraine typique sans aura**

La céphalée migraineuse est caractérisée par une douleur unilatérale, localisée le plus souvent au niveau des tempes et pouvant diffuser vers la région cervicale. Elle peut durer entre 4 et 72 heures s'il n'y a pas de traitement. Son caractère typiquement pulsatile peut surgir aux prémices de la crise ou bien être augmenté par l'effort. L'intensité algique est variable, cependant les 3/4 des migraineux qualifiaient la douleur comme sévère (6)(13)(14)(7).

Dans le cadre de la migraine typique sans aura, la céphalée s'exprime seule ou bien accompagnée de symptômes digestifs (dans 90% des cas les migraineux ont des nausées et/ou des vomissements), de photophobie ou phonophobie. Certains symptômes dits prémonitoires peuvent être présents dans la journée précédant la crise, sous forme d'irritabilité, de sentiment d'euphorie, d'une tendance dépressive ou encore de faim pour un aliment en particulier (6)(13)(14).

### **Migraine typique avec aura**

La seconde catégorie de migraine la plus fréquente est celle s'accompagnant d'une aura, qui est un trouble neurologique réversible. Cette phase est par conséquent caractérisée par des symptômes neurologiques stéréotypés affectant la vision, la parole ou la sensibilité du corps. Les symptômes de l'aura s'installent progressivement. Ce phénomène dure entre 5 et 60 minutes pendant lesquelles la vision, la parole et la sensibilité peuvent être atteintes isolément ou successivement. Le plus souvent, la céphalée s'installe lors de la disparition des symptômes de l'aura (6)(13)(14).

L'aura ophtalmique typique est définie par des troubles visuels bilatéraux, le plus fréquemment sous forme de scotome ou de phosphène.

- Un scotome scintillant sera presque pathognomonique de la migraine. C'est une zone aveugle en forme d'arc, aux bordures en lignes brisées et scintillantes, qui envahit progressivement la moitié du champ visuel. Il se maintient lors de la fermeture des yeux, et disparaît graduellement en fin d'aura.
- Un phosphène correspond à l'irruption à type de flash dans le champ visuel d'une tâche lumineuse le plus souvent noire ou blanche. Il affecte un demi-champ latéral, et peut par la suite s'étendre ou se transformer en scotome (6)(13)(14).

L'aura sensitif typique est une parasthésie, exprimée par des fourmillements ou des engourdissements ou une hypoesthésie, qui s'étendent le long du corps. Le départ est le plus souvent localisée sur les mains (6)(13)(14).

L'aura aphasique typique est quant à elle exprimée par des difficultés de langage, voire une perte totale de la capacité de parler. Les mots viennent à manquer, il y a des troubles de la lecture ou de la compréhension (6)(13)(14).

### **Autres types de migraines**

On distingue par ailleurs d'autres variétés de migraines, pour lesquelles on rentrera moins dans le détail. Parmi elles :

- La migraine hémiplégique familiale est accompagnée d'une aura motrice d'installation progressive. C'est le seul type de migraine autosomique dominante, et à ce jour trois gènes codant pour des transporteurs ioniques sont connus.
- La migraine de type basilaire provoque des symptômes visuels en sensitifs bilatéraux
- La migraine rétinienne des troubles visuels monoculaires
- La migraine ophtalmologique une parasthésie des nerfs oculomoteurs (6)(13)(14).

### **Migraine cataméniale**

Pour terminer, il existe un type de migraine directement liée au cycle hormonal féminin, c'est la migraine cataméniale. La fréquence des crises évolue selon les fluctuations des hormones sexuelles féminines, et serait notamment liée à la chute des œstrogènes dans le sang. L'International Headache Society reconnaît deux types de migraines cataménielles :

- La migraine liée aux menstruations apparaît au cours d'une période comprise entre les deux jours précédant les menstruations et les 3 jours qui les suivent. Ces crises typiques peuvent être associée à d'autres crises qui surviennent à d'autre périodes du cycle. Les céphalées qui se déclenchent en péri menstruel seront volontiers plus douloureuses.
- La migraine purement menstruelle est similaire à la précédente, à la seule différence qu'elle ne s'accompagne pas d'autres crises pendant le cycle (2)(15).

## 2- PHYSIOLOGIE DE LA MIGRAINE

### **Historique des connaissances**

Depuis que l'Homme a mal à la tête, il tente de trouver une explication à ses maux. Et depuis les justifications divines des babyloniens les hypothèses se succèdent et ne se ressemblent pas...

Ce sont les travaux de Harold Wolff (1898 - 1962) qui marquent un tournant dans la compréhension de la pathologie migraineuse. Avec son équipe, il développe la théorie selon laquelle la migraine résulte d'un dérèglement vasculaire au niveau cérébral, au cours duquel se succède une première phase de vasoconstriction intracrânienne correspondant à la phase d'aura, suivie par effet rebond d'une phase de vasodilatation activant les nocicepteurs et déclenchant la douleur de la céphalée. Cette théorie vasomotrice a fait foi pendant plusieurs années malgré de nombreuses incohérences. Par la suite, les travaux du danois Jes Olesen (né en 1941, cofondateur de la revue *Cephalalgia*) sur le débit sanguin cérébral (DSC) fourniront de nouvelles pistes de réflexion. Il observe que celui-ci diminue à l'arrière de la tête puis se déplace progressivement vers l'avant. Or cette perturbation se développe dans des zones à distance des grosses artères cérébrales. L'origine de ce phénomène est selon lui causé par des modifications transitoires du fonctionnement des neurones corticaux, que l'on nommera dépression corticale envahissante. Sa vitesse de propagation pourrait de plus correspondre aux symptômes de l'aura (16)(17).

Aujourd'hui, les théories purement vasculaires ou neurologiques continuent de semer le doute, en se complétant par moment et en se contredisant par d'autres. La conception actuelle de la maladie migraineuse suit donc une théorie mixte neuro-vasculaire. Même si la suite logique des étapes de la migraine et les liens entre les différents événements sont

inconnus, cette théorie mixte permet d'aboutir à différentes pistes d'explications concernant le mécanisme algique de la céphalée, le déclenchement de la crise, et la phase d'aura (17).

### **Mécanisme de la douleur**

Le système de nociception céphalique est composé d'une part du système somatique par lequel les influx nociceptifs sont transmis depuis des structures extra crâniennes, telles que la peau, les muscles, les tendons ou les os, et d'autre part du système viscéral, qui permet l'intégration des informations douloureuses provenant de zones intracrâniennes (méninges et vaisseaux).

Le système somatique supervise quatre modalités sensorielles distinctes : le toucher, la proprioception, les sensations thermiques et la douleur. Lorsqu'un stimulus douloureux survient, on fait référence à la nociception. Une lésion tissulaire génère un stimulus qui active les nocicepteurs, composés de différentes fibres, notamment les fibres A $\delta$  (principalement issues des mécano nocicepteurs) et les fibres C (nocicepteurs polygonaux réagissant aux stimuli mécaniques, thermiques et chimiques). Celles-ci constituent les terminaisons nerveuses libres des neurones afférents primaires, dont les corps cellulaires sont regroupés au niveau du ganglion rachidien (autrement appelé le ganglion spinal), et transmettent l'information nociceptive jusque dans la corne dorsale de la moelle épinière, où elles feront relais avec des neurones secondaires, nommés neurones spinothalamiques. Ceux-ci croisent dans la moelle épinière pour aller se situer en ventrolatéral et par la suite continuer de conduire l'information vers le thalamus, lieu du relais avec les neurones tertiaires thalamo-corticaux qui par définition vont envoyer les informations vers différentes régions du cortex somato-sensoriel (18).

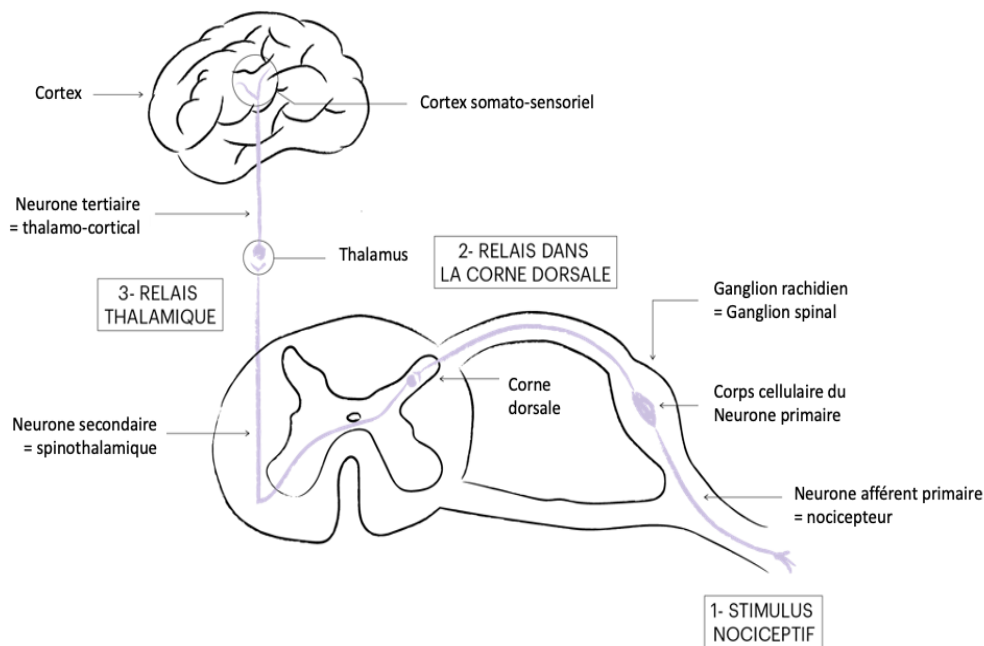


Figure 1 : Schéma des voies de la douleur, d'après (d'après (19))

Concernant les douleurs oro-faciales, la transmission des informations somesthésiques en provenance de cette sphère est assurée par le nerf trijumeau (V), et plus principalement de sa branche ophtalmique (V1), dont les corps cellulaires se regroupent dans le ganglion de Gasser. Les fibres nociceptives du nerf (fibres A $\delta$  et C), se projettent sur le complexe sensitif du trijumeau au niveau du tronc cérébral, dans lequel se situe le premier relais de l'information somesthésique avec un faisceau de neurones secondaires qui transmettent ensuite l'information au thalamus. Ce dernier permet un ultime relais vers différentes régions du cortex.

La structure du complexe sensitif du trijumeau est dite laminaire : elle s'étend depuis les premiers segments cervicaux (C1 et C2) de la moelle épinière, à travers le tronc cérébral, pour atteindre la limite caudale du mésencéphale. Il est organisé en deux noyaux, le principal (en caudal) et le spinal, lui-même scindé en 3 sous noyaux (caudal, inter polaire et sous oral).

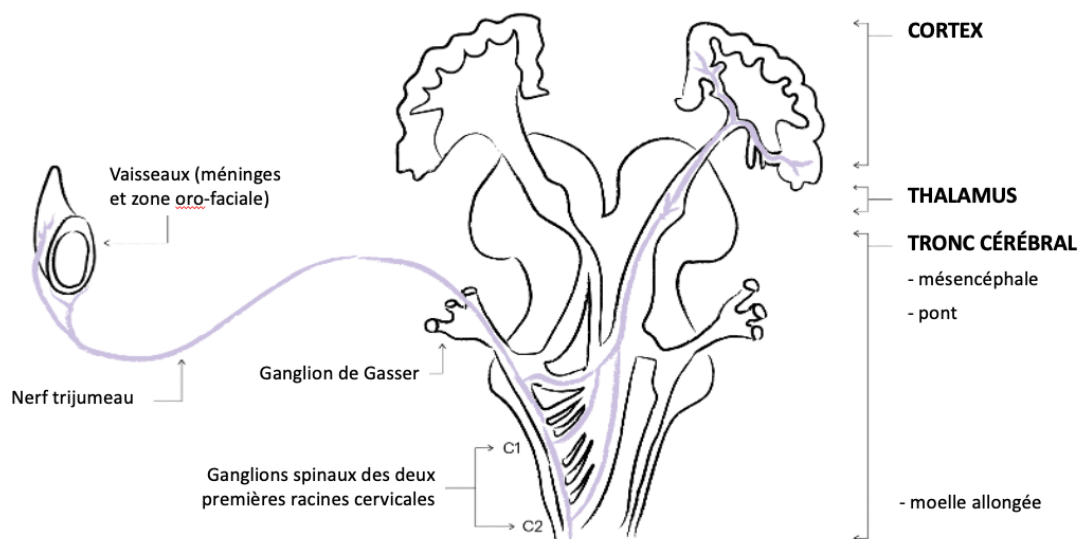


Figure 2 : Schématisation du système trigémino-vasculaire et du complexe trigémino-cervical (d'après (16))

Au sein du système viscéral, les vaisseaux intracrâniens sont principalement innervés par un plexus de fibres nerveuses afférentes sensibles issues du ganglion de Gasser et faisant relais dans un complexe appelé système trigémino-vasculaire. Certaines fibres peuvent également passer par les ganglions des deux premières racines postérieures cervicales, C1 et C2. Le nerf trijumeau participe également à l'innervation des méninges et des vaisseaux intracérébraux, formant ainsi le système trigémino-vasculaire. À l'image du trajet emprunté par les fibres du système somesthésique, l'information est transmise jusqu'au cortex. Le premier relais des informations se situant dans le complexe sensitif du trijumeau, où un faisceau de neurones secondaires transmet l'information au thalamus. Ce dernier assure un dernier relais vers différentes régions du cortex (20)(21)(22)(23).

Le complexe sensitif du trijumeau, localisé dans le tronc cérébral, intègre donc les informations somesthésiques de la sphère orofaciale et des méninges. Récemment, une double représentation de la douleur au niveau des sous-noyaux caudal et oral de ce complexe a été confirmée. Les fibres périphériques de type C, responsables de la transmission prédominante du message douloureux, se terminent dans le sous-noyau caudal, activant par la suite les neurones nociceptifs du sous-noyau oral. Le complexe sensitif du trijumeau achemine les messages nociceptifs vers différentes régions corticales telles que l'amygdale et l'hypothalamus, en utilisant des relais situés dans le thalamus, la formation réticulée bulbaire, le noyau parabrachial et le noyau du faisceau solitaire. Ces structures contribuent à l'intégration des divers aspects de la douleur, notamment sensori-discriminatif, moteur, végétatif et émotionnel. Les aires corticales interagissent mutuellement avec le thalamus et

exercent une modulation directe sur les relais pré-thalamiques. Un dysfonctionnement des mécanismes de modulation pourrait jouer un rôle crucial dans la physiopathologie des douleurs chroniques trigéminales (21).

### Les hypothèses sur la céphalée

Malgré ces connaissances sur les voies de la douleur, les mécanismes de la migraine demeurent incertains. Dans le crâne, la sensation de douleur est limitée à la dure mère et à ses vaisseaux nourriciers : c'est leur dilatation et inflammation qui est à l'origine de la sensation algique.

Bien que l'on ne connaisse pas le ou les mécanismes d'activation du système trigémino-vasculaire, c'est bien cette unité fonctionnelle, composée de fibres afférentes intracrâniennes du nerf trijumeau et des vaisseaux sanguins innervés, qui semble être à l'origine de la douleur migraineuse. En début de chaîne, nous retrouvons les neurones primaires, issus du ganglion de Gasser, formant des plexus autour des veines et des artères méningées. Leurs terminaisons nerveuses s'activent et libèrent des neuropeptides vasoactifs tels que la substance P ou la « calcitonin gene related peptide » autrement appelée CGRP, dont la libération engendre notamment une dégranulation des mastocytes, l'activation des plaquettes, une extravasation des protéines plasmatiques et par la suite de la libération de sérotonine. Ces réactions en chaîne aboutissent à l'inflammation neurogène et la vasodilatation des structures vasculaires en local. Ce phénomène s'accompagne de libération dans les tissus environnant de substances algogènes, qui permettent en retour la stimulation des fibres trigéminales. (16)(21)(24)(20)(25).

En réponse à cette inflammation neurogène, les messages neuronaux générés peuvent ensuite être régulés. Par exemple, les neurones nociceptifs situés dans le noyau du trijumeau bulbaire et les cornes dorsales de la moelle épinière peuvent être inhibés par des fibres provenant de structures sus-jacentes telles que la partie rostrale du noyau du nerf trijumeau, le noyau du raphé magnus, la substance grise périaqueducale, l'hypothalamus, ou certains cortex (insulaire, cingulaire et sensorimoteur). De plus, il existe des interneurons inhibiteurs gabaergiques et enképhalinergiques.

Un autre mécanisme d'adaptation des messages douloureux est la sensibilisation des nocicepteurs méningés. Il est observé que les neurones sensitifs impliqués dans la douleur

réagissent de manière différente à mesure qu'ils sont activés : leur réponse est amplifiée et ils peuvent même s'activer spontanément ou réagir à des stimulations qui normalement ne les affectent pas. Initialement, ce sont les neurones périphériques qui subissent cette sensibilisation. Cependant, si la stimulation persiste, elle peut se propager aux neurones centraux de deuxième, voire de troisième ordre. Cette sensibilisation pourrait expliquer le caractère pulsatile de la migraine et son aggravation par l'effort physique. De plus, en raison des propriétés de convergence des neurones centraux, elle pourrait également rendre compte de symptômes associés aux crises céphalalgiques, tels que l'allodynie cutanée (16)(24)(20).

### **Quel point de départ ?**

Un grand nombre de facteurs pouvant déclencher une crise existent. Ils varient selon les individus, et peuvent aussi changer chez une même personne. Bien qu'ils soient multiples, aucun n'est strictement nécessaire au déclenchement d'une crise. Pour que la crise ait lieu, ces facteurs doivent survenir sur une prédisposition préalable. Il n'est pas rare d'entendre parler de du concept de "terrain migraineux" qui ne permet malheureusement pas d'expliquer convenablement la genèse des crises. Selon les dernières études, les conditions préalables au déclenchement de la crise migraineuse peuvent être expliquées par deux théories, qui ne s'excluent pas forcément :

La première idée est celle d'une hyperexcitabilité du cortex : elle repose sur des arguments cliniques et suit la logique selon laquelle les crises peuvent apparaître à la suite de stimulations intenses (lumière, bruit, odeur). Ainsi le cortex cérébral du migraineux serait hyperexcitable en répondant plus intensément aux stimulations. Différents éléments paracliniques alimentent cette théorie :

- À l'électroencéphalogramme, la réactivité du cortex est amplifiée par des stimulations lumineuses intermittentes.
- La tomographie par émission de positon montre que le cortex visuel du migraineux est hyper répondeur à la lumière
- La magnétoencéphalographie met en exergue des régions hyper excitables du cortex suite à une stimulation visuelle.

Par ailleurs, le mécanisme de la migraine hémiplégique familiale renforce cette idée : dans cette catégorie de migraine, les mutations touchent des gènes qui codent des canaux ioniques,



induisant une libération excessive de glutamate dans les fentes synaptiques, et ayant pour conséquence une hyperexcitabilité des neurones corticaux (16)(24)(20).

La seconde supposition implique que l'hypothalamus et la partie supérieure du tronc cérébral seraient les « centres générateurs » de la migraine :

- L'existence des prodromes constitue tout d'abord un argument clinique en faveur de cette théorie. En amont de leurs crises, les migraineux peuvent ressentir des manifestations stéréotypées telles que la faim, la soif, un changement de température corporelle ou des variations de l'humeur. Ces modifications correspondent à un dérèglement transitoire de fonctions homéostatiques régulées par les noyaux présents dans l'hypothalamus et le mésencéphale (localisé dans la partie supérieure du tronc cérébral).
- L'IRM de perfusion a permis, dans une étude où les crises étaient déclenchées par stimulation lumineuse intermittente, de révéler une augmentation du signal dans le tronc cérébral précédant celle du cortex occipital.
- Une autre étude menée chez des patients non migraineux, chez lesquels des électrodes ont été implantées dans une partie du mésencéphale, a révélé que, après activation, ceux-ci ont développé des céphalées de type migraine répondant au traitement spécifique contre la migraine (2)(16)(24)(20)(23).

### **Les hypothèses sur l'aura**

L'aura est présente chez 15 à 20% des migraineux, et est caractérisé par des symptômes neurologiques visuels la plupart du temps, sensitifs, ou aphasiques. Elle est souvent suivie de la céphalée, mais ce n'est pas systématique : la céphalée peut arriver sans aura, et l'aura peut surgir sans être suivie par la céphalée. La compréhension physiologique de cet événement s'appuie sur la théorie neuro-vasculaire, qui permet d'émettre deux hypothèses : l'une suggère que l'hypoperfusion serait le témoin d'un désordre neuronal, tandis que l'autre propose l'inverse (16).

La première idée s'encre sur le concept de la dépression corticale envahissante. Ce phénomène débute par une hyperactivité des neurones corticaux brève et intense, entraînant la libération massive de glutamate, de potassium en extracellulaire, ainsi qu'une entrée d'eau de calcium et de potassium dans les neurones et les astrocytes. La conséquence de ces

mouvements est une augmentation du débit sanguin. Par la suite, les neurones corticaux cessent d'être actifs, le débit sanguin diminue et l'on observe une oligohémie. Cette suite d'événements se propage progressivement, tel un tsunami, de l'arrière vers l'avant du cerveau, à une vitesse lente (3 à 4 mm/min), correspondant au développement progressif de l'expression clinique de l'aura, et cela en fonction des aires atteintes. Le trajet est finalement interrompu par une scissure corticale.

Le cortex occipital (situé à l'arrière de la tête) est le plus propice au développement d'une dépression corticale envahissante car il est riche en récepteurs NMDA au glutamate. Par ailleurs, l'aire la plus touchée est celle de la vision (localisée en occipital), ce qui pourrait expliquer la prédominance des auras visuelles (8)(16)(24)(20)(23)(25).

Par opposition, certains pensent que le désordre neuronal est la conséquence d'un phénomène primitivement vasculaire : la diminution du débit sanguin dans la partie postérieure de l'hémisphère évolue progressivement, entraînant des manifestations neurologiques ayant les caractéristiques de l'aura migraineuse en fonction des aires atteintes (8)(16).

### **Lien entre l'aura et la céphalée**

Si un bon quart des migraineux présentent une phase d'aura lors de leur crise, ce n'est pas le cas pour la majorité d'entre eux. Pourquoi l'aura n'est-elle pas systématique et existe-t-il un lien de causalité avec la céphalée ? À ces questions s'opposent plusieurs réponses hypothétiques :

Une première théorie, dite périphérique, s'appuie sur le principe de la dépression corticale envahissante. Celle-ci serait à l'origine de l'activation du système trijémino-vasculaire, et donc de la vasodilatation et inflammation des vaisseaux conduisant à la douleur. Ces données sont consolidées par des arguments expérimentaux :

- En effet, certaines études chez l'animal ont montré que la dépression corticale envahissante pouvait être à l'origine de l'activation du système trigémino-vasculaire.
- D'autre part, les mouvements ioniques et osmotiques induits par la dépression corticale envahissante sont capables d'exciter les méninges et par conséquent d'induire leur sensibilisation.

- Enfin, il a été démontré que le passage de la dépression corticale envahissante active des métalloprotéases qui vont altérer les membranes basales, permettant un relargage de substances pro-inflammatoires depuis le tronc cérébral, jusqu'au affluences méningées trigéminées.

Cette théorie périphérique s'applique aussi aux patients ne présentant pas d'aura au cours de leur crise migraineuse, si l'on considère que la dépression corticale envahissante évolue dans des territoires corticaux n'entraînant pas de symptômes (lobe temporal droit, ou cervelet par exemple)(24)(25).

La seconde théorie, centrale, évoque un départ de la crise dans le cerveau (dans certains noyaux de la base), entraînant une démodulation des systèmes de contrôle de la douleur dans le tronc cérébral. L'activation du système trigémino-vasculaire ainsi faite, la céphalée peut être enclenchée (24).

La physiologie de la migraine reste ainsi incertaine sur de nombreux points, mais au fil du temps les pièces du puzzle semblent s'articuler de mieux en mieux... il est incontestable qu'en s'appuyant sur les progrès en imagerie et génétique, la maladie pourra être mieux comprise et les patients mieux traités.

### 3- FACTEURS FAVORISANTS LA MIGRAINE

Stress, fatigue, règles... si l'on interroge les patients, ceux-ci connaissent les contextes de vie pouvant participer à l'enclenchement de la crise migraineuse. Ces facteurs, internes ou externes, surviennent sur un terrain migraineux plus sensible, et favorisent l'arrivée de la céphalée sans pour autant en être à l'origine. Ils sont variables d'un individu à l'autre, peuvent différer selon les crises chez une même individu, ou encore se cumuler.

De manière générale les facteurs favorisants ont en commun un changement d'état auquel le migraineux est plus réactif :

- Très fréquemment cela touche la sphère psychologique, avec des variations émotionnelles telles que le stress, l'anxiété, la dépression, les contrariétés.

- Par ailleurs, les variations hormonales sont chez la femme le facteur favorisant le plus fréquent. Elles peuvent être liées à la contraception, au cycle hormonal ou bien aux traitements substitutifs.
- Les variations peuvent également être dues au sommeil (dette ou excès), au climat (chaleur, froid, vent violent, journées ensoleillées), à un effort physique, ou encore au mode de vie (surmenage, changement de rythme).
- L'alimentation peut avoir un rôle déterminant, que ce soit dans la manière de consommer (repas lourd, gras, jeûne) et dans les produits consommés (chocolat, plats en sauce, alcool, caféine).
- Enfin, les expositions sensorielles sont aussi couramment formulées par les patients : la lumière et les odeurs de trop forte intensité, du bruit trop important, ou de grandes chaleurs (2)(25)(26)(27).

En dehors de ces changements d'état, certaines substances peuvent participer au déclenchement de la crise migraineuse.

- Certains médicaments comme les dérivés nitrés sont bien connus et d'ailleurs utilisés en recherche pour provoquer des crises.
- Différentes drogues ainsi que la consommation de tabac peuvent faciliter l'arrivée de la crise (25).

Parallèlement aux facteurs favorisants, on retrouve des facteurs de risques, qui vont augmenter les probabilités de crises, et donc consolider cette prédisposition qu'est le terrain migraineux.

- Ces facteurs de risques peuvent être congénitaux : lié au sexe du patient (on connaît maintenant la forte prévalence féminine), ou aux antécédents familiaux (dans le cadre de la migraine hémiplésique familiale notamment).
- Mais ils peuvent varier : c'est le cas pour l'âge (la prévalence maximale est atteinte entre 30 et 50 ans), ou certaines pathologies apparaissant au cours de la vie sont fortement associées à la migraine (épilepsie, dépression, hypertension artérielle)(8).

## I.C- DIAGNOSTIC DE LA MIGRAINE

La céphalée migraineuse n'est pas démonstrative, elle n'a pas de marqueur biologique ni de signes physiques. Du point de vue extérieur, le migraineux en pleine crise est un individu comme un autre. Il faut donc croire le patient, être à son écoute.

*« Je voudrais pouvoir vous montrer ma migraine pour vous montrer que je ne puis remuer »  
Guy de Maupassant (1973b, lettre 707, 1981, à Mme Émile Strauss)*

Le diagnostic des céphalées et plus précisément des migraines repose sur un questionnaire organisé permettant de cibler les différentes facettes de la maladie, avec un temps de parole du patient conséquent. Il est dicté par la dernière version de la classification ICHD-3 et s'appuie sur les recommandations faites par la SFEMC (Société française d'étude des migraines et céphalées) concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine (révision faite en 2012) (28).

### 1-DIAGNOSTIC DES CÉPHALÉES

Lors de la première crise migraineuse, ou bien le jour où celle-ci est plus forte ou différente des précédentes, il faut savoir la diagnostiquer au milieu d'un océan d'étiologies. La céphalée étant un symptôme énormément fréquent, elle s'intègre dans une grande variété de tableaux cliniques. Ceux-ci peuvent représenter une menace pour la vie des patients, et d'autres moins graves nécessitent au minimum un traitement antalgique efficace promptement. Cette gravité est d'autant plus complexe qu'elle n'est pas forcément liée à une céphalée de forte intensité : l'algie de la face provoque une douleur atroce mais bénigne alors qu'une fissuration d'anévrisme déclenche une douleur brutale qui disparaît rapidement (29).

À l'interrogatoire, le médecin fera en sorte d'obtenir des informations

- Sur le profil évolutif de la céphalée : récente ou chronique, brutale ou progressive, évoluant ou pas en crises
- Sur sa durée et sa fréquence
- Sur sa localisation : elle sera fixe pour l'algie de la face, tandis que pour la migraine le siège douloureux peut changer de côté

- Sur son intensité, notamment à l'aide d'échelle numérique de la douleur (EN) : la migraine est caractérisée par une douleur pulsatile avec un EN compris entre 4 et 8, tandis que la névralgie fait endurer une douleur à type de décharge électrique, dont l'EN est entre 9 et 10.
- Sur les facteurs déclenchants : ce qui permet notamment de distinguer une céphalée secondaire (à un traumatisme, une hypoglycémie, une prise médicamenteuse) des céphalées primaires (29).

Par ailleurs, l'identification du contexte de survenue des maux de tête est primordiale pour comprendre la maladie. Les signes accompagnateurs doivent être connus. Bien qu'aucun ne soit spécifique d'une pathologie, c'est leur association qui détermine une étiologie plus précise. L'anamnèse doit aussi être effectuée, à la recherche de ses comorbidités, ses antécédents, ou encore de ses traitements (29).

Enfin, le diagnostic peut être complété par l'examen clinique du patient. Il est possible d'examiner les signes vitaux, d'ausculter les cervicales ou la région oculaire, de procéder à des examens neurologiques à la recherche de paralysie, paresthésie, asymétrie de tonus musculaire par exemple. En supplément, il sera parfois nécessaire de procéder à des examens complémentaires : tels qu'une ponction lombaire pour la recherche d'une méningite, un scanner cérébral peut indiquer une hémorragie, ou une biopsie entre autres (29).

## 2- DIAGNOSTIC DES MIGRAINES

En dehors d'un contexte d'urgence, la migraine sera diagnostiquée le plus souvent par les médecins généralistes, les gynécologues ou les neurologues, qui vont mener l'enquête sur l'histoire du patient, et diagnostiquer la pathologie non pas sur une crise aiguë mais sur l'ensemble des crises étant survenues les mois précédents la consultation médicale. Le médecin peut ainsi diagnostiquer le type de migraine selon la classification ICHD-3 (14)(13):

## **1. Migraine**

### **1.1 Migraine sans aura**

### **1.2 Migraine avec aura**

#### 1.2.1 Migraine avec aura typique

##### 1.2.1.1 Aura typique avec céphalée

##### 1.2.1.2 Aura typique sans céphalée

#### 1.2.2 Migraine avec aura du tronc cérébral

#### 1.2.3 Migraine hémiplégique

##### 1.2.3.1 Migraine hémiplégique familiale (MHF)

###### 1.2.3.1.1 Migraine hémiplégique familiale de type 1 (MHF1)

###### 1.2.3.1.2 Migraine hémiplégique familiale de type 2 (MHF2)

###### 1.2.3.1.3 Migraine hémiplégique familiale de type 3 (MHF3)

###### 1.2.3.1.4 Migraine hémiplégique familiale, autres loci

##### 1.2.3.2 Migraine hémiplégique sporadique (MHS)

#### 1.2.4 Migraine rétinienne

### **1.3 Migraine chronique**

### **1.4 Complications de la migraine**

#### 1.4.1 État de mal migraineux

#### 1.4.2 Aura persistante sans infarctus

#### 1.4.3 Infarctus migraineux

#### 1.4.4 Crise épileptique déclenchée par une aura migraineuse

### **1.5 Migraine probable**

#### 1.5.1 Migraine sans aura probable

#### 1.5.2 Migraine avec aura probable

### **1.6 Syndromes épisodiques pouvant être associés à la migraine**

#### 1.6.1 Trouble gastro-intestinal récurrent

##### 1.6.1.1 Syndrome des vomissements cycliques

##### 1.6.1.2 Migraine abdominale

#### 1.6.2 Vertige paroxystique bénin

#### 1.6.3 Torticolis paroxystique bénin

*Figure 3 : Classification des migraines, d'après l'ICHD-III (14)*

La migraine typique se présente sous forme d'hémicrânie durant de 4 à 72 heures, de type pulsatile, d'intensité modérée à sévère souvent être amplifiée par l'effort. Elle peut être accompagnée de nausées et vomissements, photophobie ou phonophobie (14)(13).

### **1.1 Migraine sans aura**

A. Au moins cinq crises<sup>1</sup> répondant aux critères B-D

B. Crises de céphalée durant 4 à 72 heures (sans traitement ou avec un traitement inefficace)

C. Céphalée ayant au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :

1. topographie unilatérale

2. type pulsatile

3. intensité douloureuse modérée ou sévère

4. aggravée par ou entraînant l'évitement de l'activité physique de routine

D. Durant la céphalée, au moins l'un des symptômes suivants :

1. nausées et/ou vomissements

2. photophobie et phonophobie

E. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

*Figure 4 : Diagnostic des migraines sans aura, d'après l'ICHD-III (14)*

La migraine avec aura répond aux critères de la migraine typique mais est accompagnée de symptômes neurologiques réversibles, d'évolution graduelle, durant entre 5 et 60 minutes. La classification distingue plusieurs types de migraines avec aura. Les plus fréquentes étant les migraines avec aura visuelle, sensitive ou de la parole. Il est possible plus rarement de diagnostiquer des migraines avec aura du tronc cérébral, rétinienne ou encore hémiplégique (13)(14)(28)(30).

#### **1. 2 Migraine avec aura**

- A. Au moins deux crises répondant aux critères B et C
- B. Au moins un symptôme entièrement réversible d'aura :
  - 1. visuel
  - 2. sensitif
  - 3. parole et/ou langage
  - 4. moteur
  - 5. tronc cérébral
  - 6. rétinien
- C. Au moins trois des six caractéristiques suivantes :
  - 1. au moins un symptôme d'aura se développe progressivement sur  $\geq 5$  minutes
  - 2. deux ou plusieurs symptômes d'aura surviennent successivement
  - 3. chaque symptôme d'aura dure 5-60 minutes<sup>1</sup>
  - 4. au moins un symptôme d'aura est unilatéral<sup>2</sup>
  - 5. au moins un symptôme d'aura est positif<sup>3</sup>
  - 6. l'aura est accompagnée, ou suivie dans les 60 minutes, d'une céphalée
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

*Figure 5 : Diagnostic des migraines avec aura (1), d'après l'ICHD-III (14)*



### 1.2.1 Migraine avec aura typique

- A. Crises répondant aux critères de la 1.2 Migraine avec aura et au critère B ci-dessous
- B. Aura ayant les deux caractéristiques suivantes :
  - 1. troubles visuels, sensitifs, du langage et/ou de la parole entièrement réversibles
  - 2. absence de symptôme moteur, du tronc cérébral ou rétinien

#### 1.2.1.1 Aura typique avec céphalée

- A. Crises répondant aux critères de la 1.2.1 Migraine avec aura typique et au critère B Ci-dessous
- B. Céphalée, avec ou sans caractéristiques migraineuses, accompagnant l'aura ou la suivant dans les 60 minutes.

#### 1.2.1.2 Aura typique sans céphalée

- A. Crises répondant aux critères de la 1.2.1 Migraine avec aura typique et au critère B Ci-dessous
- B. Absence de céphalée accompagnant l'aura ou la suivant dans les 60 minutes.

### 1.2.2 Migraine avec aura de tronc cérébral

- A. Crises répondant aux critères de la 1.2 Migraine avec aura et au critère B ci-dessous
- B. Aura ayant les deux caractéristiques suivantes :
  - 1. au moins deux des symptômes du tronc cérébral suivants, entièrement réversibles :
    - a) dysarthrie
    - b) vertige
    - c) acouphène
    - d) hypoacousie
    - e) diplopie
    - f) ataxie non attribuable à un déficit sensitif
    - g) diminution de la conscience (GCS  $\leq$  13)
  - 2. absence de symptôme moteur<sup>6</sup> ou rétinien.

### 1.2.3 Migraine hémiplégique

- A. Crises répondant aux critères de la 1.2 Migraine avec aura et au critère B ci-dessous
- B. Aura ayant les deux caractéristiques suivantes :
  - 1. déficit moteur entièrement réversible
  - 2. troubles visuels, sensitifs, du langage et/ou de la parole entièrement réversibles.

### 1.2.4 Migraine rétinienne

- A. Crises répondant aux critères de la 1.2 Migraine avec aura et au critère B ci-dessous
- B. Aura caractérisée par les deux éléments suivants :
  - 1. phénomènes visuels entièrement réversibles, monoculaires, positifs et/ou négatifs (par exemple, scintillements, scotome ou cécité) confirmés lors d'une crise par l'un ou l'autre]des éléments suivants :
    - a) examen clinique du champ visuel
    - b) le dessin du patient d'une anomalie monoculaire du champ visuel (réalisé après avoir reçu des instructions claires)
  - 2. au moins deux des éléments suivants :
    - a) progression graduelle sur  $\geq$  5 minutes
    - b) durée des symptômes de 5-60 minutes
    - c) accompagnée, ou suivie dans les 60minutes, d'une céphalée
- C. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3 ; les autres causes d'amaurose transitoire ont été exclues.

Figure 6 : Diagnostic des migraines avec aura (2), d'après l'ICHD-III (14)

Pour terminer, il existe des cas pour lesquels l'ensemble des critères ne sont pas réunis pour qualifier la céphalée de migraine, la pathologie est alors classée dans la catégorie des migraines probables. C'est souvent le cas quand le patient consulte pour la première fois et que le médecin n'a pas accès aux symptômes de l'ensemble des crises car le patient a des difficultés à se souvenir de chaque céphalée dans le détail (14)(13).

#### **1.5 Migraine probable**

- A. Crises répondant à tous les critères A-D sauf un de la 1.1 Migraine sans aura ou à tous les critères A-C sauf un de la 1.2 Migraine avec aura
- B. Ne remplit pas les critères de l'ICHD-3 pour toute autre céphalée
- C. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

*Figure 7 : Diagnostic des migraines probables), d'après l'ICHD-III (14)*

### 3-PLACE DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Il est à présent clair que le diagnostic de la migraine repose uniquement sur les critères cliniques. Globalement, les examens complémentaires ne sont pas recommandés. Que ce soit l'IRM, la TDM, l'EEG ou les radiographies, ces techniques d'imagerie n'ont aucun intérêt devant une migraine qui répond aux critères cités plus haut.

Les seules raisons d'approfondir les investigations sont les cas présentant des crises après 50 ans, des auras atypiques ou une anomalie à l'examen clinique (13)(28)(31).

### I.D- COMPLICATIONS POSSIBLES

Bien qu'elle interrompe violemment le quotidien du malade le temps de la crise, la migraine n'engage pas le pronostic vital, elle a un pronostic favorable chez la majorité des individus. Il existe cependant quelques rares complications, décrites une nouvelle fois dans la classification de l'ICHD-3.

## 1- CHRONICISATION DE LA MIGRAINE

### Migraine chronique

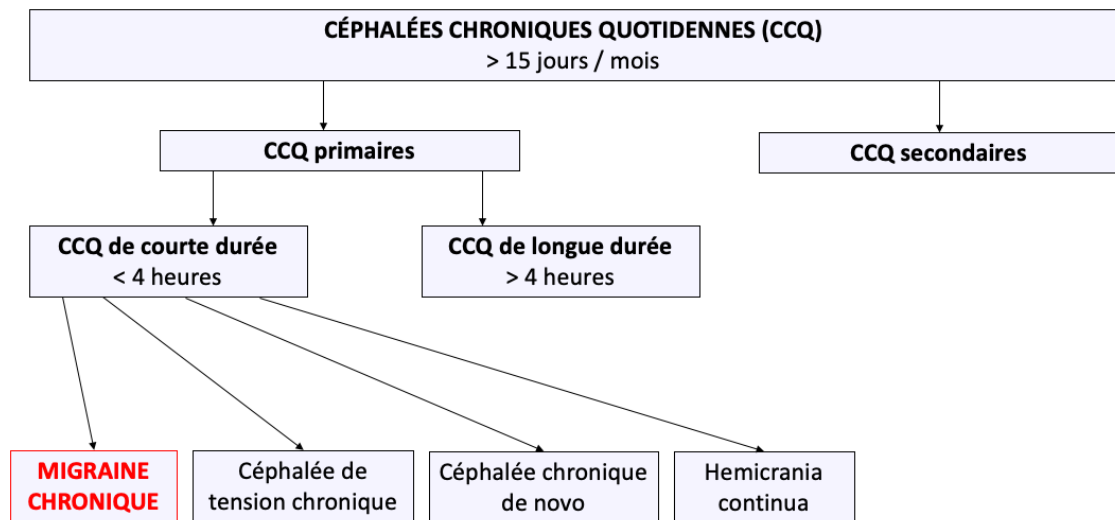


Figure 8 : Diagramme des céphalées chroniques, d'après (32)

Les céphalées chroniques quotidiennes (CCQ) sont définies par au moins 15 jours par mois de céphalée, depuis plus de 3 mois. Leur prévalence est comprise entre 2,5 et 4% de la population mondiale. En France, 3% des plus de 15 ans en sont atteints.

De manière générale, les CCQ concernent essentiellement les CCQ primaires de longue durée: la migraine chronique, la céphalée de tension chronique, la céphalée chronique de Novo, et l'Hemicrania continua (32)(13)(33).

### 1.3 Migraine chronique

- A. Céphalée (migraineuse ou tensives<sup>1</sup>) au moins 15 jours/mois depuis plus de 3 mois, et répondant aux critères B et C
- B. Survenant chez un patient ayant eu au moins cinq crises répondant aux critères B-D de la 1.1 Migraine sans aura et/ou aux critères B et C de la 1.2 Migraine avec aura
- C. Au moins 8 jours/mois depuis plus de 3 mois, la céphalée répond à l'un des éléments suivants :
  - 1. critères C et D de la 1.1 Migraine sans aura
  - 2. critères B et C de la 1.2 Migraine avec aura
  - 3. considérée à son début par le patient comme étant une migraine et soulagée par un triptan ou un dérivé ergoté
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-33-5.

Figure 9 : Diagnostic des migraines chroniques, d'après l'ICHD-III (14)

### **Migraine par abus médicamenteux**

Dans certains cas, la migraine chronique peut être secondaire à une prise excessive d'antalgiques et anti migraineux : elle est alors qualifiée de migraine par abus médicamenteux. Parmi tous les céphalalgiques, ce sont les migraineux qui ont le plus de risque de développer des céphalées par abus médicamenteux. Il en est de même si l'on compare les patients souffrant de douleurs chroniques variées : le risque de développer une surconsommation médicamenteuse est plus élevé chez les patients migraineux que chez ceux souffrant de douleurs lombaires ou cervicales.

L'abus médicamenteux est défini par un nombre mensuel de jours avec prise d'antalgique ou d'anti migraineux sur une période de 3 mois. La limite étant fixée à 10 jours pour les opioïdes, les triptans et les dérivés de l'ergot de seigle ; 15 jours pour les autres. D'après l'étude FRAMIG-3, les traitements les plus impliqués sont les opioïdes et le paracétamol.

Le diagnostic est par conséquent essentiellement basé sur les critères cliniques. Il s'agira de connaître la fréquence de prise de médicaments en jours par le patient, et non en quantité : la consommation massive mais exceptionnelle de médicaments est moins à risque qu'une prise faible mais régulière.

Cette complication de la migraine représente un véritable problème sanitaire, en étant un véritable handicap elle entrave la qualité de vie des patients, mais représente aussi un certain coût pour la société (32)(34)(35)(36)(37)(38).

## 2. COMORBIDITÉS VASCULAIRES

### **Risques vasculaires**

Peu d'études probantes permettent à l'heure actuelle d'établir des liens directs avec toutes les comorbidités vasculaires possibles de la migraine. Pour l'instant, c'est la migraine avec aura qui semble donner le plus de prédispositions aux accidents vasculaires.

Au niveau cérébral, ce dont on est certain depuis maintenant plusieurs années, c'est que les patientes souffrant de migraines avec aura ont un risque plus élevé de faire un AVC : le risque relatif (RR) est triplé par comparaison avec des non migraineuses. Ce risque est multiplié par 3 lors d'une consommation de tabac, par 10 si la patiente est sous contraception oestro-

progestative, et par 34 si les deux cas sont réunis. Globalement les facteurs de risque vasculaires augmentent avec l'âge, il faudra alors être très prudent s'ils sont nombreux à s'additionner, ou encore si la migraine persiste ou apparaît après 60 ans.

Sur le plan cardiaque, les liens sont plus difficiles à établir. L'étude Women's Health Study's, qui a permis de suivre presque 28 000 infirmières âgées de moins de 45 ans sur une période de 10 ans, annonce un RR égal à 2,08 pour l'infarctus du myocarde chez les migraineuses avec aura. En parallèle, l'étude Physician's Health study portant sur 20 000 médecins hommes suivis sur 15 ans a établi un RR de 1,42 pour l'infarctus du myocarde chez les migraineux. Il a été démontré que la migraine entraîne plus de facteurs de risques vasculaires par rapport à des personnes du même âge et non migraineuses. Ainsi, la dissection artérielle est 2 fois plus fréquente chez les migraineux, la survenue d'un foramen ovale perméable a 2 à 3 fois plus de chance d'arriver.

Par ailleurs, les traitements pris à répétition par les patients lors des crises peuvent eux aussi représenter un facteur de risque pour la sphère cardio-vasculaire. La prise exagérée d'ergotamine peut par exemple représenter un facteur de risque de complications ischémiques, et celle d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut augmenter à terme la tension artérielle (3)(13)(39)(40).

### **Infarctus migraineux**

Bien qu'intégré au sein de la classification, l'infarctus migraineux reste une complication exceptionnelle, donc l'existence est même contestée. Il s'agirait de symptômes d'aura associés à une lésion cérébrale ischémique, dans un territoire correspondant (13).

#### **1.4.3 Infarctus migraineux**

- A. Crise de migraine répondant aux critères B et C
- B. Survenant chez un patient atteint de 1.2 Migraine avec aura et qui est typique des auras précédentes sauf qu'un ou plusieurs symptôme(s) d'aura persiste(nt) plus de 60 minutes 1
- C. Neuro-imagerie démontrant un infarctus cérébral dans une zone pertinente
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

*Figure 10 : Diagnostic des infarctus migraineux, d'après l'ICHD-III (14)*

### 3. AUTRES COMPLICATIONS POSSIBLES

#### **État de mal migraineux**

L'état de mal migraineux est une crise invalidante répondant à tous les critères de la migraine avec ou sans aura, mais qui persiste plus de 72 heures (13).

##### **1.4.1 État de mal migraineux**

- A. Crise de céphalée répondant aux critères B et C
- B. Survenant chez un patient souffrant de
  - 1.1 Migraine sans aura et/ou de
  - 1.2 Migraine avec aura, et typique des crises précédentes, sauf pour sa durée et son intensité
- C. Les deux caractéristiques suivantes :
  - 1 sans rémission pendant >72 heures
  - 2. la douleur et/ou les symptômes associés sont invalidants
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

*Figure 11 : Diagnostic des états de mal migraineux, d'après l'ICHD-III (14)*

#### **Aura persistante sans infarctus**

Dans le cas de l'aura persistante sans infarctus, les symptômes neurologiques typique de la phase d'aura des migraineux perdure des semaines voire des mois, sans qu'aucun infarctus ne soit visualisé par les techniques d'imagerie cérébrale. Ces événements sont rares mais bien documentés (13).

##### **1.4.2 Aura persistante sans infarctus**

- A. Aura répondant au critère B
- B. Survenant chez un patient atteint de 1.2 Migraine avec aura et qui est typique des auras précédentes sauf qu'un ou plusieurs symptôme(s) d'aura persiste(nt) une semaine ou plus
- C. L'imagerie cérébrale ne montre aucun infarctus
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

*Figure 12 : Diagnostic des auras persistantes sans infarctus, d'après l'ICHD-III (14)*

#### **Épilepsie**

Les crises migraineuses avec aura peuvent avoir pour conséquence le déclenchement d'une crise d'épilepsie, ce phénomène peut être appelé « migralepsie ». À l'inverse, l'épilepsie peut elle aussi enclencher une crise migraineuse. Les deux pathologies ont beaucoup de similitudes : elles évoluent toutes deux par crises, illustrant des troubles cérébraux paroxystiques, et ont

des symptômes accompagnant en commun (auras visuelles, symptômes digestifs) (13)(41)(42).

#### **1.4.4 Crise épileptique déclenchée par une aura migraineuse**

- A. Crise épileptique répondant aux critères diagnostiques de l'un des types de crise épileptique et le critère B ci-dessous
- B. Survenant chez un patient atteint de 1.2 Migraine avec aura, pendant ou dans l'heure qui suit une crise de migraine avec aura
- C. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

*Figure 13 : Diagnostic des crises épileptiques déclenchées par une aura migraineuse, d'après l'ICHD-III (14)*

### **Comorbidités psychiatriques**

La présence d'une symptomatologie psychiatrique chez les migraineux, et plus particulièrement chez les migraineuses, a depuis longtemps été soulignée. L'époque des « auras hystériques » est révolue et de nombreuses hypothèses ont été écartées. Aujourd'hui, on connaît la forte comorbidité entre la migraine et les troubles psychiatriques, tout particulièrement les troubles anxieux et dépressifs.

Nos connaissances sont basées sur plusieurs études réalisées en population générale, et encadrées par les critères de l'ICHD pour la migraine et du DSM (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) III ou IV pour les troubles psychiatriques. De cette façon, il a été démontré que les migraineux, notamment ceux avec aura, ont un risque 2 à 4 fois plus important de souffrir de dépression majeure. Il existe par ailleurs une probabilité plus accrue de souffrir de troubles bipolaires, et les taux de suicide sont plus élevés. Concernant les troubles anxieux, les migraineux ont un risque 3 à 5 fois plus élevé de subir des troubles de paniques, celui de souffrir d'anxiété généralisée l'est 4 à 5 fois plus, et les troubles phobiques sont 2 fois plus fréquents.

Ainsi, ces comorbidités alourdissent le fardeau du migraineux autant sur la clinique, que sur la prise en charge : il est parfois difficile de diagnostiquer des troubles psychiatriques si le patient craint que l'on remette en cause ses plaintes douloureuses, ou si à l'inverse on met l'impact psychologique sur le compte des douleurs chroniques (8)(43)(44).



## I.E- THÉRAPIE DE LA MIGRAINE

La migraine ne se soigne pas. Elle peut disparaître, s'atténuer ou bien s'aggraver au cours de la vie, mais il n'existe à ce jour aucune manière de l'éradiquer. Les leviers d'action de sa prise en charge vont alors être multiples et vont s'axer autour d'un but commun : l'amélioration de la qualité de vie des patients. L'impact sur le quotidien est, nous le verrons par la suite, considérable. Ainsi, la prise en charge thérapeutique tendra à traiter les crises le plus rapidement possible et diminuer leurs fréquences au maximum grâce à des molécules choisies pour avoir le moins d'effets indésirables possible.

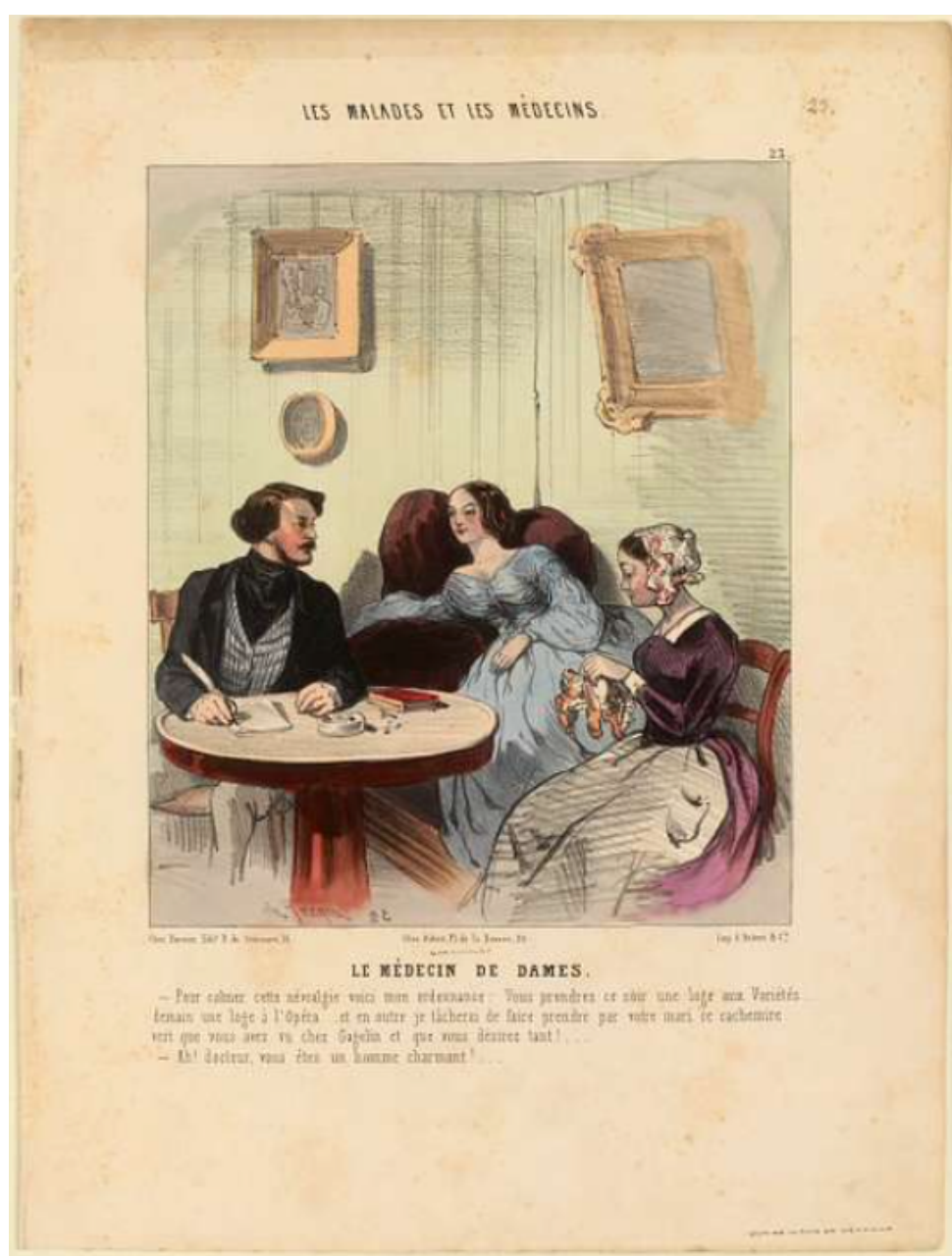


Figure 14 : « Le médecin de dames », lithographie par Charles Jacques, publiée le 5 Novembre 1843 dans le Charivari



## 1- TRAITEMENT DE LA CRISE

L'objectif lors des crises migraineuses est de faire disparaître promptement la céphalée et de soulager les symptômes associés. Dans ses dernières recommandations, la SFEMC vise une absence ou à défaut un soulagement significatif de la douleur, 2 heures après la prise d'un médicament, engendrant une réponse prolongée sur 24 heures ainsi que le moins d'effets indésirables possible.

Actuellement, il n'existe pas de molécule efficace contre la phase d'aura, mais le traitement de la phase céphalalgique de tous les types de migraine sera le même. Celui-ci sera sélectionné en fonction de l'intensité des crises et des leurs fréquences, de son efficacité sur les crises antérieures, mais aussi selon les effets indésirables et les risques de dépendance. Les migraineux ont à disposition différentes classes pharmaceutiques, avec d'un côté des antalgiques non spécifiques et de l'autre des molécules propres à la maladie migraineuse, dont les chefs de file sont les triptans (26)(28)(45)(46).

### **Les analgésiques**

Le paracétamol est la molécule de premier choix contre la douleur. Une multitude de spécialités ont leur indication pour le traitement de la crise migraineuse (DAFALGAN®, DOLIPRANE®, DOLKO®, EFFERALGAN®, PARALYOC®) ainsi que de nombreuses formes génériques. Son mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé : il agirait au niveau central en inhibant la synthèse des prostaglandines, dont le résultat est une action antipyrétique, antalgique, et très faiblement anti-inflammatoire.

La dose journalière de paracétamol chez l'adulte est limitée à 4 grammes, avec une prise de maximum 1 gramme toutes les 4 à 6 heures. Une adaptation de posologie sera nécessaire chez les personnes dont le poids est inférieur à 50 kg (60mg/kg par jour, par prises de 15mg/kg), en cas d'alcoolisme chronique, d'insuffisance hépatocellulaire, de malnutrition, ou de déshydrations.

Il est considéré comme étant efficace dans le cadre de crises d'intensité légère à modérée dont les symptômes associés sont peu invalidants, et possède l'avantage d'exposer les patients à peu d'effets indésirables ou interactions médicamenteuses. Les principales précautions sont à prendre dans un contexte de consommation d'alcool et de substances

inductrices des enzymes hépatiques (telles que la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, la rifampicine, l'isoniazide, millepertuis), pour lesquels il existe un risque de surdosage en paracétamol et donc d'hépatotoxicité. Il est par ailleurs nécessaire de faire preuve de prudence lors d'une administration concomitante de Flucloxacilline (possible induction d'une acidose métabolique à trou anionique élevé) ou avec les anticoagulants oraux (dont la prise concomitante sur le long terme peut provoquer des risques hémorragiques, nécessitant un contrôle de l'INR). En cas d'hypersensibilité à la substance active ou d'insuffisance hépatocellulaire, le paracétamol est contre indiqué.

Aux formes contenant uniquement du paracétamol s'ajoutent des spécialités associant le paracétamol à la caféine (DALFEINE<sup>®</sup>, PRONTADOL<sup>®</sup>, CLARADOL<sup>®</sup>). Ces traitements ont tous l'avantage d'être disponibles à la vente sans nécessité d'ordonnance, mais il est facile pour les patients de se perdre au milieu de tous ces noms commerciaux. Il faut veiller à ce que cela ne se transforme pas en désavantage en mettant en garde sur l'association de plusieurs médicaments contenant du paracétamol lors d'une automédication (25)(47).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une seconde catégorie d'antalgiques non spécifiques de la migraine. Là encore, une multitude de spécialités existe. On distingue :

- L'aspirine seule (ALKA-SELTZER<sup>®</sup>, ASPEGIC<sup>®</sup>, ASPIRINE DU RHONE<sup>®</sup>, ASPIRINE UPSA<sup>®</sup>) ou en association au métoclopramide (MIGPRIV<sup>®</sup> : seule spécialité à avoir une AMM dans le « traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés »).
- L'ibuprofène (ADVIL<sup>®</sup>, IBUPRADOLL<sup>®</sup>, NUREFLEX<sup>®</sup>, NUROFEN<sup>®</sup> (FLASH), SPEDIFEN<sup>®</sup>, SPIFEN<sup>®</sup>)
- Le kétoprofène (PROFEMIGR<sup>®</sup>)
- Par ailleurs, le naproxène (APRANAX<sup>®</sup>), le diclofenac (VOLTARENE<sup>®</sup>), le flurbiprofène (CEBUTID<sup>®</sup>), idométhacine (INDOCID<sup>®</sup>) peuvent être indiqués, mais ne possèdent pas d'AMM dans le traitement de la migraine.

Ces AINS ont en commun des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires, via leur action inhibitrice des cyclo-oxygénases (COX1 et COX2), qui sont des enzymes impliquées dans la synthèse des prostaglandines. La prise doit se faire le plus précocement possible afin d'enrayer la céphalée. Si le traitement est efficace, mais que

les symptômes finissent par réapparaître, une seconde prise est possible, en respectant le bon intervalle de temps.

De par leurs multiples propriétés, les AINS possèdent de nombreux effets indésirables, se répercutant le plus fréquemment au niveau de la sphère gastro-intestinale (douleurs abdominales, ulcère gastrique, perforation, hémorragie digestive) ou hématologique (épistaxis, gingivorragies, purpura). Une réaction d'hypersensibilité, des bourdonnements ou une sensation de baisse de l'acuité auditive et de l'asthme sont aussi possibles.

Par conséquent, il est déconseillé d'associer les AINS entre eux, ou bien à de l'héparine et anticoagulants oraux. Leur prise est contre indiquée en cas d'hypersensibilité, de risque hémorragique, d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque sévère, d'ulcère gastro-duodéal, d'antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés, de prise de méthotrexate à certaines doses (l'AINS diminue sa clairance rénale) (32)(26)(46)(47).

**Tableau 1 :** Tableau récapitulatif des traitements non spécifiques de la migraine aiguë, d'après les Recommandation de la SFEMC (46)

<b>ANALGÉSQUES</b>	NIVEAUX DE PREUVES POUR L'EFFICACITE	FORCE DE LA RECOMMANDATION PAR LA SFC	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES	CONTRES INDICATIONS PRINCIPALES
<b>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE, ASPIRINE</b>	Haut	Forte	1000 mg (Comprimé, poudre)	Troubles digestifs Hémorragie Allergie Sd de Reye	UGD actif Risque hémorragique Asthme IH IC ou IR Hypersensibilité Grossesse
<b>ASPIRINE + METOCLOPRAMIDE</b>	Haut	Forte	900 mg + 10mg (poudre) Maximum 3/jour	<u>Métoclopramide</u> : Sd dyskinésique Agitation Troubles psychiatriques Troubles endocriniens	<u>Métoclopramide</u> : Hémorragie gastro-intestinale Perforation digestive ATCD de dyskinésie Sd extra-pyramidal Enfants
<b>PARACETAMOL</b>	Élevé (en cas de crise légère à modérée)	Élevée dans les céphalées eu intenses Modérée dans les crises modérées Non recommandé dans les attaques sévères	500, 10000 mg (comprimé) Maximum 4g / jour	<u>Paracétamol</u> : Toxicité hépatique Toxicité hématologique	<u>Paracétamol</u> : IH sévère
<b>PARACETAMOL + CAFEINE</b>	Haut	Faible	500 mg + 50 mg (comprimé) Maximum 6 comprimés / jour	<u>Caféine</u> Palpitations Insomnie	

**Tableau 2 : Tableau récapitulatif des traitements anti-inflammatoires de la migraine aiguë, d'après les Recommandation de la SFEMC (46)**

AINS	NIVEAUX DE PREUVES POUR L'EFFICACITE	FORCE DE LA RECOMMANDATION PAR LA SFC	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES	CONTRES INDICATIONS PRINCIPALES
	<b>DICLOFENAC</b>	Haut	Forte	25, 50, 100 mg (Comprimé) Maximum 150 mg /jour	Sd hémorragique Troubles digestifs
<b>FLURBIPROFENE</b>	Haut	Forte	8,75 mg (Comprimé) Maximum 5 cp /jour	Dyspepsie Nausées	Risque hémorragique (cérébral, digestif, autre)
<b>IBUPROFENE</b>	Haut	Forte	200, 400 mg (Comprimé) Maximum 1200mg /jour	Diarrhée Constipation	I H ou IR sévère
<b>INDOMETACINE</b>	Moyen	Modérée	25,75 mg (comprimé) 100mg (suppositoire) Maximum 300 mg /jour	Vertiges Asthénie	Grossesse
<b>KETOPROFENE</b>	Haut	Forte	100, 150 mg (Comprimé) Maximum 200 /jour		
<b>NAPROXENE</b>	Haut	Forte	550, 1000 mg (Comprimé) Maximum 1100 /jour		

### Les Triptans

La famille des triptans englobe sept molécules ayant une AMM dans le traitement de la phase céphalalgique de la crise migraineuse », bénéficiant d'un niveau de preuve élevé. Non seulement ces composés sont efficaces contre la céphalée, mais ils agissent également sur les symptômes associés tels que la phonophobie, la photophobie et les symptômes digestifs. Le terme "triptan" fait référence à des molécules partageant le noyau indole de la sérotonine. Leur structure chimique, étroitement liée à celle de ce neurotransmetteur, leur confère une action agoniste sélective sur les récepteurs 5HT1B et 1D de la sérotonine au niveau pré-synaptique. Il est probable que cette activation des récepteurs 5-HT1B/1D soit le principal mécanisme des effets thérapeutiques de ces médicaments, bien qu'une action thérapeutique sur le récepteur 5-HT1F ne soit pas exclue. Ainsi, l'activation de ces récepteurs entraîne une triade d'actions potentielles. Elle s'oppose à la vasodilatation, et inhibe la libération de neuropeptides pro-inflammatoires tels que le CGRP, le VIP et la substance P, ainsi que des facteurs vasodilatateurs impliqués dans la physiopathologie de la crise migraineuse. De plus, elle agit au niveau central en bloquant la transmission par les neurones de second ordre du complexe trigéminocervical. Ces actions réduisent l'inflammation et inhibent les effets des afférences trigéminales nociceptives activées, permettant ainsi un contrôle des crises aiguës de migraine (24)(48).

Ces molécules sont prescrites aux patients quand ces derniers sont victimes de crises régulièrement intenses et n'étant pas convenablement soulagées par les antalgiques non spécifiques. En raison de différents facteurs, la réponse à ce traitement présente une variabilité inter et intra individuelle : un patient non répondeur à un triptan pour répondre à un autre triptan. Par ailleurs, un triptan peut ne pas être efficace lors d'une première crise, et soulager convenablement la suivante. Ainsi, il est recommandé de tester chaque molécule sur 3 crises au minimum.

Plusieurs formes galéniques sont disponibles sur le marché français. Les plus communes sont les formes orales (simples comprimés ou bien orodispersibles), mais il existe aussi un spray nasal ou une forme auto-injectable en sous-cutané (sumatriptan). Proposer ces différentes formes et voies d'administration permet d'adapter la vitesse d'absorption et par conséquent de permettre un enrayement de la céphalée le plus rapidement possible.

Les principaux effets engendrés par cette famille thérapeutique sont le plus fréquemment transitoires. Il peut s'agir de douleurs, fourmillements, d'une sensation de chaleur, de pression ou d'oppression, pouvant toucher n'importe quelle partie du corps. La pression artérielle peut elle aussi augmenter de façon passagère. D'autre part, certains effets indésirables sont liés à l'action vasoconstrictrice des molécules : spasmes des artères coronaires, infarctus du myocarde, phénomènes de Raynaud, colites ischémiques, accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Les triptans sont donc contre indiqués chez les patients avec un risque cardiovasculaire accru (qu'il s'agisse d'une pathologie sous-jacente, ou de molécules avec les mêmes effets indésirables vasculaires tels que l'ergotamine ou des sympathomimétiques), mais aussi en cas d'hypersensibilité ou d'insuffisance hépatique sévère.

Ces effets indésirables sont amplifiés lors de la prise concomitante d'autres molécules pouvant induire les mêmes effets. Il existe des interactions médicamenteuses entre les triptans et les autres médicaments ayant une activité sérotoninergique (ISRS, IRSN, tramadol notamment), pouvant provoquer un syndrome sérotoninergique qui se manifeste par l'apparition de troubles psychiques (agitation, confusion, désorientation), végétatifs (hypotension ou hypertension, tachycardie ou tachypnée, hyperthermie, sudation, diarrhée, mydriase) et moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie). La consommation simultanée de

millepertuis peut elle aussi augmenter le risque de provoquer un tel syndrome (26)(28)(47)(46)(49).

**Tableau 3 : Tableau récapitulatif des triptans, d'après les Recommandation de la SFEMC (46)**

<b>TRIPTANS</b>	NIVEAUX DE PREUVES POUR L'EFFICACITE	FORCE DE LA RECOMMANDATION PAR LA SFC	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES	CONTRES INDICATIONS PRINCIPALES
<b>ALMOTRIPTAN</b> ALMOGRAN	Haut	Forte	12,5mg (Comprimés) Maximum 25 mg/j	Paresthésie des extrémités Nausées	Maladie coronarienne Sd de wolff-parkinson-white
<b>ÉLETRIPTAN</b> RELPAK	Haut	Forte	20 ou 40 mg (Comprimé) Maximum 80mg / jour	Sensation de froid Vertiges Asthénie	IdM Maladies artérielles périphériques Sd de Raynaud
<b>FROVATRIPTAN</b> TIGREAT	Haut	Forte	2,5mg (Comprimé) Maximum 5 mg/j	Sd thoracique Bouffées de chaleur	AIT et AVC HT non contrôlée
<b>NARATRIPTAN</b> NARAMIG	Haut	Forte	2,5mg (Comprimé) Maximum 5 mg/j	Somnolence Rares cas de spasmes coronariens, d'hypertension sévère	IH ou IR grave IMAO
<b>RIZATRIPTAN</b> MAXALT(LYO)	Haut	Forte	5, 10 mg (comprimé) 10mg (comprimé orodispersible) Maximum 20 mg/j	Risque rare de Sd sérotoninergique	Allergie croisée avec les sulfamides (sauf rizatriptan et zolmitriptan)
<b>SUMATRIPTAN</b> IMIGRANE ISIMIG	Haut	Forte	50mg (Comprimé) Maximum 300 mg/j  10/20mg (spray nasal) Maximum 40 mg/j  6mg (injection sous cutanée) Maximum 12 mg/j		
<b>ZOLMITRIPTAN</b> ZOMIG(ORO)	Haut	Forte	2,5 mg (Comprimé, comprimé orodispersible) Maximum 10 mg / j  5mg (spray nasal) Non disponible en France		

### Les dérivés de l'ergot de seigle

Les dérivés de l'ergotamine constituent une ancienne famille d'anti-migraineux qui ne sont à présent que très peu utilisés. Après la suspension d'AMM pour 21 médicaments, seules les spécialités GYNERGÈNE CAFÉINE® (ergotamine tartrate 1mg associée à de la caféine, sous forme de comprimés) et DIERGOSPRAY® (dihydroergotamine mésilate en spray nasal) sont aujourd'hui commercialisées et indiquées dans le traitement de la crise de migraine. En effet, la prise de ces médicaments exerce une action vasoconstrictrice via une action agoniste

puissante sur les récepteurs 5HT1b et 5HT1d, et expose fréquemment à des effets indésirables graves tels que l'ergotisme. Cette intoxication se traduit par une perte de la sensibilité au niveau des extrémités, pouvant évoluer en cyanose puis en gangrène, et pouvant être accompagnée d'hallucinations ou convulsions. Les effets indésirables peuvent aussi être une augmentation de la pression artérielle, des nausées et vomissements, des paresthésies.

Dans ce contexte, il convient d'éradiquer toutes les possibilités d'induire une vasoconstriction trop importante. Le traitement est donc contre indiqué en cas de prise de triptan, d'insuffisance coronarienne, de syndrome de Raynaud, d'antécédent d'accident ischémique transitoire, d'hypertension artérielle mal contrôlée principalement, mais aussi en cas de prise de molécule pouvant agir sur le métabolisme des dérivés de l'ergotamine et donc augmenter sa toxicité. Parmi ces associations à risque, nous retrouvons les macrolides (à l'exception de la spiramycine), les antifongiques azolés, le ritonavir, le nelfinavir, l'éfavirenz, le bocéprévir, le cobicistat, le télaprévir, le diltiazem et le stiripentol (46)(47).

**Tableau 4 :** Tableau récapitulatif des dérivés de l'ergotamine, d'après les Recommandation de la SFEMC (46) et les données issues de la HAS (50).

<b>DÉRIVÉS DE L'ERGOTAMINE</b>	NIVEAUX DE PREUVES POUR L'EFFICACITE	FORCE DE LA RECOMMANDATION PAR LA SFC	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES	CONTRES INDICATIONS PRINCIPALES
<b>GYNERGÈNE CAFEINE (ERGOTAMINE TARTRATE + CAFEINE)</b>	Faible	Néant	1 mg (comprimé) Maximum 4mg par jour	Nausées et/ou vomissements Paresthésie	Macrolides (sauf spiramycine) Antifongiques azolés Triptans Inhibiteurs de la protéase
<b>DIERGOSPRAY (DIHYDROERGOTAMINE)</b>	Faible	Néant	0,5 mg (spray nasal) Maximum 2mg (4 pulvérisations) par 24h	Augmentation de la pression artérielle Sensation de nez sec ou bouché (Diergospray)	Diltiazem Hypersensibilité Prédisposition à des réactions angiospastiques

### Les Gépants et les Ditans

Ces dernières années, des études ont abouti à la commercialisation de 3 nouvelles molécules : il s'agit de l'ubrogéant (UBRELVY®), du rimegéant (VYDURA®) et du lasmiditan (RAYVOW®). Ces spécialités, indiquées dans le traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes, n'ont à ce jour pas d'AMM en France. En effet, bien que des essais aient démontré une amélioration des crises à la suite de la prise de ces molécules, il existe actuellement un manque de preuves concernant leur efficacité par rapport aux autres traitements anti-migraineux.

Leur mécanisme d'action repose sur une action agoniste sur des récepteurs au CGRP pour les Gépants d'une part, et des récepteurs 5-HT1F liés à la sérotonine pour les Ditans d'autre part. Ces récepteurs 5-HT1F sont particulièrement présents dans le système trigéminal, permettant ainsi l'inhibition de l'activation des cellules du noyau trigéminal. Si leur efficacité par rapport aux triptans n'a pas encore été prouvée, leur utilisation présenterait cependant des intérêts. Les gépants semblent être responsables de moins d'effets indésirables, et seraient associés à un risque plus faible de céphalées par abus médicamenteux. Par ailleurs, les ditans sont des agonistes hautement sélectifs des récepteurs situés dans le système trigéminal, ce qui conduit à l'absence d'effets indésirables cardiovasculaires, et permet d'élargir la prise en charge aux patients âgés ou souffrants de pathologies cardiovasculaires. Présentement, les effets indésirables retrouvés sont des nausées et vomissements pour les gépants, une somnolence, dépression du système nerveux central, vertiges ou syndrome sérotoninergique pour les ditans.

Si les études confirment les hypothèses en cours, ces nouvelles classes pharmacologiques seraient une alternative possible pour certains migraineux (28)(46)(47)(51).

**Tableau 5 : Tableau récapitulatif des dérivés des Gépants et Ditans, d'après les Recommandation de la SFEMC (46)**

	NIVEAUX DE PREUVES POUR L'EFFICACITE	FORCE DE LA RECOMMANDATION PAR LA SFC	DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION	PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES	CONTRES INDICATIONS PRINCIPALES
<b>GÉPANTS</b>					
<b>UBROGEPANT</b> UBRELVY	Haut	Forte	75 mg (comprimé) Maximum 75 mg / jour	Nausées Réactions allergiques sévères très rares	ATCD de réaction d'HS
<b>RIMEGEPANT</b> VYDURA	Haut	Forte	50 mg, 100 mg (comprimé) Maximum 200mg/jour		
<b>DITANS</b>					
<b>LASMIDITAN</b> RAYVOW	Haut	Modérée	50 mg, 100mg (comprimés) Maximum 200 mg / jour  <i>Il ne faut pas prendre plus d'une dose par jour (FDA)</i>	Vertiges, fatigue Paresthésies Sédation N&V Faiblesse musculaire  Altération significative de la conduite  Dépression du SNC  Sd sérotoninergique	Doit être utilisé avec prudence en cas d'association avec l'alcool, le cannabis et d'autres dépresseurs du SNC.  <i>PAS de conduite dans les 8 heures suivant la prise (FDA)</i>



### **Stratégie thérapeutique de la crise**

Les crises diffèrent d'un patient à l'autre mais aussi chez un même patient. L'objectif est de choisir au sein de l'arsenal thérapeutique la ou les molécules qui soulageront au mieux les épisodes de crises. Ainsi, lors de la première consultation, le patient sera interrogé sur son traitement habituel et si celui-ci lui convient. À chaque changement de ligne thérapeutique, le traitement devra être ré-évalué grâce à un questionnaire inspiré du M-Toq 5 (migraine Treatment Optimization Questionnaire) :

Lors de la prise de votre traitement habituel :

- Êtes-vous suffisamment soulagé une à deux heures après la prise de ce traitement ?
- Utilisez-vous une seule prise de ce traitement dans la journée ?
- Ce traitement est-il efficace sur au moins deux crises sur trois ?
- Ce traitement est-il bien toléré ?

Si le patient répond favorablement aux 4 questions, le traitement peut alors être perpétué. Tandis que si au moins une des réponses est négative, il sera recommandé de modifier la prise en charge.

Les AINS sont choisis en première intention, et sont à prendre le plus précocement possible, lors de l'arrivée des symptômes, tandis que le triptan sera recommandé en traitement de secours s'il n'y a pas de soulagement après 2 heures. Cette séquence thérapeutique doit alors être évaluée sur au moins 3 crises : si l'AINS soulage au moins une crise, cette thérapie sera poursuivie. Si ce n'est pas le cas ou si la molécule est mal tolérée, le triptan sera alors pris en première intention.

L'efficacité des triptans sera à son tour évaluée sur 3 crises, et s'il s'avère impuissant sur au moins 2 crises il faudra tout d'abord vérifier que la prise a bien été effectuée précocement, et par la suite changer de triptan pour une nouvelle évaluation sur 3 autres crises.

Si cette dernière stratégie s'avère inefficace, il sera alors recommandé d'utiliser l'AINS et le triptan en simultané. L'utilisation des dérivés de l'ergotamine quant à elle n'est pas abordée dans les recommandations de la SFEMC, mais est présente dans celles proposées par le VIDAL en cas de non-réponse aux triptans et aux AINS.

L'ensemble des traitements disponibles pour la crise visent seulement la céphalée, et aucun traitement n'a pour l'instant fait ses preuves spécifiquement sur la phase de l'aura. Dans un tel contexte, il est recommandé aux patients de prendre un AINS dès les prémices de l'aura

afin de limiter l'intensité de la céphalée à venir, et d'attendre le début de la céphalée pour prendre le triptan.

Enfin, il est important d'apporter une attention particulière aux symptômes accompagnants digestifs (nausées et vomissements), pour lesquels il conviendra d'adapter la galénique des traitements (avec par exemple des formes orodispersibles ou suppositoires) et co-prescrire des antiémétiques (le métoclopramide notamment) (28)(47)(52)(53).

Un tableau récapitulatif des recommandations sur le traitement de la crise de la migraine se trouve en annexe (Annexe 1).

## 2- TRAITEMENT DE FOND

Dès lors que la consommation des traitements de crises devient abusive, il convient de recommander aux patients de retourner consulter pour mettre en place un traitement de fond. En effet, si la prise d'anti-migraineux se réitère au minimum 2 jours par semaine depuis plus de trois mois, il est nécessaire de trouver une solution afin d'améliorer le retentissement sur la qualité de vie. L'objectif d'un traitement de fond est de diminuer les jours de migraine chaque mois d'au moins 50 % pour la migraine épisodique et 30 % pour la migraine chronique. Il vise par ailleurs une réduction de la consommation des traitements de crise, de leur durée, leur fréquence, ainsi que la gravité des auras.

Les molécules aujourd'hui disponibles dans la prophylaxie de la migraine sont assez anciennes. En France, différentes classes ayant démontré une efficacité sont présentes sur le marché. Contrairement aux traitements de crise, les classes pharmacologiques sont variées. On retrouve par voie orale des anti-hypertenseurs, des anti-épileptiques ou encore des anti-dépresseurs ; et par voie injectable, la toxine botulique ou des traitements innovants tels que les anti-CGRP.

### **Les bêtabloquants**

Les bêta-bloquants constituent une famille de molécules principalement indiquée dans le traitement de maladies cardio-vasculaires. Ce sont des antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, et ils sont des acteurs de la prophylaxie migraineuse par leur action vasoconstrictrice et probablement anti-sérotoninergique. Parmi cette famille, seuls le

propranolol (AVLOCARDYL®) et le métoprolol (LOPRESSOR®, SELOKEN®) bénéficient d'une AMM destinée au traitement de fond de la migraine. Cependant, bien que n'ayant pas d'indication dans cette pathologie, d'autres bêtabloquants tels que l'aténolol, le nadolol ou encore le timolol sont eux aussi considérés efficaces. D'après des études de haute qualité et un méta-analyse récente, c'est le propranolol qui est le bêtabloquant le plus probant pour cette indication.

Les bêtabloquants peuvent entraîner des troubles neuropsychiques (sommolence, fatigue, troubles du sommeil, cauchemars) ou provoquer un syndrome de Raynaud, une hypotension orthostatique et une bradycardie. Ils seront à éviter chez les asthmatiques (peuvent l'aggraver), chez les diabétiques (induisent des hypoglycémies) et chez les patients bradycardes. L'interaction médicamenteuse à éviter à tout prix est celle avec l'ergot de seigle afin d'éviter une ischémie des extrémités.

Un autre anti-hypertenseur, le candesartan (antagoniste de l'angiotensine II) peut être utilisé dans la prophylaxie des crises migraineuses : deux essais ont conclu à un effet supérieur au placebo et non inférieur au propranolol (54)(55).

### **Les antiépileptiques**

Le topiramate (EPITOMAX®) est un antiépileptique ayant par ailleurs une indication dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte, seulement après l'échec de plusieurs alternatives thérapeutiques. Le valproate de sodium (DÉPAKINE®) peut lui aussi avoir une efficacité dans la migraine chronique.

Ces molécules agissent au niveau central principalement en diminuant l'hyperexcitabilité neuronale en potentialisant l'activité GABAergique et en inhibant les canaux sodiques (principalement calciques) et les récepteurs glutaminergiques. De par leur action centrale, les effets indésirables les plus communs sont l'ataxie, la confusion, une sensation de faiblesse ou d'étourdissement. Elles présentent de plus un risque tératogène additionnant des risques malformatif et cognitif.

Bien qu'étant une alternative possiblement efficace dans la prévention des crises de migraines récalcitrantes, ces antiépileptiques n'ont pas été démontré aussi efficace que le propranolol et produisent davantage d'effets indésirables et d'interactions (47)(54)(55)(56).

### **Autres options dans la prophylaxie**

L'amitriptyline (LAROXYL®), un antidépresseur tricyclique, exerce son action en inhibant la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Outre ses propriétés antidépressives liées à cette action sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, son mécanisme d'action comprend également des effets de blocage des canaux sodiques, potassiques et NMDA, tant au niveau central que médullaire. Ces effets sur la noradrénaline, le sodium et les récepteurs NMDA sont des mécanismes connus impliqués dans le soulagement des douleurs neuropathiques, la prophylaxie des tensions chroniques telles que les céphalées, et la prophylaxie des migraines. Par conséquent, cette molécule a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la migraine chronique. Les antidépresseurs tricycliques présentent par ailleurs une affinité variable avec les récepteurs muscariniques et histaminiques H1. L'amitriptyline peut ainsi engendrer des effets indésirables atropiniques tels que la sécheresse buccale, la constipation, et des troubles de l'accommodation, ainsi que des effets secondaires tels que la sédation, une augmentation de l'appétit et une hypotension orthostatique. Par conséquent, l'utilisation de l'amitriptyline est contre-indiquée en cas de glaucome par fermeture de l'angle, de risque de rétention urinaire, d'infarctus du myocarde récent, et en association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs, pouvant entraîner un syndrome sérotoninergique (47)(54).

Un option thérapeutique récente dans la prophylaxie de la migraine chronique consiste en l'injection de toxine botulique A (BOTOX ALLERGAN®) selon un protocole PREEMPT spécifiant les différentes doses à injecter dans différents muscles du visage, du crâne et du cou. Également appelée onabotulinumtoxinA, cette neurotoxine est obtenue à partir de cultures de *Clostridium botulinum*. Lorsque l'onabotulinumtoxinA est injectée dans l'espace extracellulaire, la chaîne lourde de la toxine se lie aux récepteurs du terminal nerveux de la fibre C, permettant à la neurotoxine d'y pénétrer par endocytose. Ensuite, la chaîne légère se dissocie de la chaîne lourde et entre dans le cytoplasme de la cellule, où elle clive la SNAP-25, une protéine cruciale pour la fusion des vésicules contenant des neuropeptides avec la membrane du terminal nerveux. Ainsi, le CGRP et d'autres neuropeptides ne peuvent pas être libérés. De plus, l'insertion de certains récepteurs transportés à la membrane cellulaire par les vésicules, tels que les récepteurs ionotropes phares de la nociception tels que TRPV1 et TRPA1, est également bloquée. La capacité de la toxine botulique A à entraver la libération de CGRP par les terminaisons nerveuses périphériques à fibres C semble être cruciale pour son

rôle thérapeutique dans le traitement de la migraine. De même, l'inhibition de l'incorporation de certains récepteurs nociceptifs dans les membranes cellulaires des nocicepteurs peut également jouer un rôle significatif (54)(57)(58).

Enfin, trois autres molécules : l'oxétorone (NOCERTONE®), la flunarizine (SIBELIUM®) et le pizotifène (SANMIGRAN®) ont aussi une AMM dans le traitement de fond de la migraine, mais sont utilisées uniquement en traitement de recours en raison de leur profil de tolérance (47)(54).

**Tableau 6** : Tableau récapitulatif des dérivés des traitements de fond non spécifiques de la migraine, d'après les recommandations de la SFEMC (46), les données de la HAS et du VIDAL.

<b>BÉTA BLOQUANTS</b>	NIVEAUX DE PREUVES POUR L'EFFICACITÉ	FORCE DE RECOMMANDATION PAR LA SFC	APPROBATION PAR LE MARCHÉ FRANÇAIS	DOSE	PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES	CONTRES INDICATIONS PRINCIPALES
<b>PROPRANOLOL</b> AVLOCARDYL	Élevé (ME) Faible (MC)	Fort (ME) Faible (MC)	OUI	20-240 mg par jour	<b>Fréquents</b> : Asthénie Mauvaise tolérance à l'effort	<b>Absolues</b> : Asthme OC BAV Bradycardie
<b>MÉTOPROLOL</b> LOPRESSOR SELOKEN	Élevé (ME) Inconnu (MC)	Fort (ME) Non recommandé (MC)	OUI	50-200 mg par jour		
<b>NÉBIVOLOL</b> NEBILOX	Moyen (ME) Inconnu (MC)	Modéré (ME) Non recommandé (MC)	NON	5-10 mg par jour	<b>Rare</b> : dépression	<b>Relative</b> : Dépression
<b>ATÉNOLOL</b> TENORMINE	Élevé (ME) Faible (MC)	Modéré (ME) Faible (MC)	NON	50-200 mg par jour		
<b>TIMOLOL</b>	Élevé (ME) Inconnu (MC)	Modéré (ME) Non recommandé (MC)	NON	10-60 mg par jour		

<b>ANTI ÉPILEPTIQUES</b>	NIVEAUX DE PREUVES POUR L'EFFICACITÉ	FORCE DE RECOMMANDATION PAR LA SFC	APPROBATION PAR LE MARCHÉ FRANÇAIS	DOSE	PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES	CONTRES INDICATIONS PRINCIPALES
<b>TOPIRAMATE</b> EPITOMAX	Élevé (MC)	Néant	OUI	50 mg 2 fois/ jour A doses progressives	Vertiges, somnolence, nausée, diarrhée	HS
<b>VALPROATE DE SODIUM</b> DÉPAKINE	Élevé (MC)	Néant	NON	500-1 000 mg	Nausées, prise de poids, somnolence, tremblement, alopécie, atteinte hépatique	Pathologies hépatiques

AUTRES	NIVEAUX DE	FORCE DE	APPROBATION	DOSE	PRINCIPAUX	CONTRES
	PREUVES	RECOMMANDATION	PAR LE		EFFETS	INDICATIONS
	POUR	PAR LA SFC	MARCHÉ		SECONDAIRES	PRINCIPALES
	L'EFFICACITÉ		FRANÇAIS			
<b>CANDESARTAN</b> ATACAND	Moyen (ME) Faible (MC)	Fort (ME) Faible (MC)	NON	8-32 mg par jour	Hypotension	<u>Absolues</u> : IC, Sténose de l'artère rénale, IR, grossesse <u>Relative</u> : Hypotension
<b>AMITRIPTYLINE</b> LAROXYL	Élevé (ME) Faible (MC)	Fort (ME) Faible (MC)	OUI	20 à 240 mg par jour (LP) le matin	Bouche sèche, sommolence, prise de poids	<u>Absolues</u> : glaucome, adénome prostatique <u>Relative</u> : obésité
<b>OXÉTÉRONNE</b> NOCERTONE	Moyen	Néant	OUI	60-180 mg (1-3 cp) en une prise le soir	<u>Fréquent</u> : sommolence <u>Rare</u> : diarrhées	HS
<b>FLUNARAZINE</b> SIBELIUM	Élevé (ME) Faible (MC)	Modéré (ME) Faible (MC)	OUI	5 à 10 mg par jour le soir (arrêt après 6 mois)	<u>Fréquents</u> : sommolence, prise de poids, dépression <u>Rare</u> : parkinsonienne	Dépression, obésité, parkinson, grossesse
<b>PIZOTIFÈNE</b> SANMIGRAN	Moyen	Néant	OUI	3 à 6 cp par jour (0,5mg par cp) A doses progressives	<u>Fréquents</u> : prise de poids, sédation, asthénie <u>Rare</u> : Vertiges, nausées, sécheresse de la bouche	Glaucome à angle fermé, troubles uréthro- prostatiques

### Traitements innovants : les anticorps monoclonaux

De nouvelles molécules ont récemment fait leur arrivée sur le marché. Leur découverte, très certainement liée aux progrès quant à la connaissance des mécanismes de la migraine, permet de cibler spécifiquement la CGRP ou son récepteur. Ce sont donc des anticorps monoclonaux, et ils sont au nombre de quatre : il s'agit de l'érénumab (AIMOVIG®), de l'eptinezumab (VYEPTI®), framezumab (AJOVY®) et du galcanézumab (EMGALITY®).

Cette famille innovante est précisément indiquée dans la prévention des crises de migraines ayant lieu plus de 4 jours par mois, ne peut être prescrite que par un neurologue, et reste à la charge du patient (à l'exception de l'EMGALITY®, si un certain nombre de critères sont réunis). Ces traitements sont disponibles en ville mis à part le VYEPTI®, réservé à l'usage hospitalier.

Les anticorps monoclonaux étant des protéines, elles ne peuvent être administrées par voie orale, et se présentent alors sous forme de solution injectable en stylo prérempli, facilement

administrable en sous cutané par les patients eux-mêmes. Les injections ont généralement lieu tous les mois.

La commercialisation des CGRP-mab étant récente, leurs effets indésirables ne sont pas tous entièrement bien établis, et pour cela ils font l'objet d'une surveillance renforcée par l'ANSM. Les études ont jusqu'à présent démontré une bonne tolérance du produit. La réaction au site d'injection est l'effet indésirable le plus relevé, suivi de quelques cas de constipation ou de troubles musculaires. Il n'existe à ce jour aucune preuve de sécurité sur le long terme et il sera nécessaire de mener des enquêtes de pharmacovigilance. En effet, étant donné le rôle de la CGRP dans la vasodilatation, il est prévisible qu'au long cours il puisse y avoir des risques d'accident ischémique cardiaque ou cérébral (les patients avec des antécédents de troubles cardiovasculaires n'étaient pas inclus dans les études cliniques). Leur indication prend en compte cette menace et contre indique l'utilisation de ces molécules chez ces patients.

Les CGRP-mab représentent un nouvel espoir pour grand nombre de migraineux. Plusieurs études ont montré la supériorité de l'erenumab, du frémanezumab et du galcanézumab respectivement sur le placebo chez des patients pour lesquels entre deux et quatre médicaments oraux classiques de prévention avaient été soit inefficaces soit intolérables (47)(54)(59)(60)(2).

**Tableau 7 :** Tableau récapitulatif des CGRP-MAB, d'après les Recommandation de la SFEMC (46)

ANTICORPS MONOCLONAUX	NIVEAUX DE	FORCE DE LA	DOSE ET VOIE	PRINCIPAUX	CONTRES
	PREUVES POUR L'EFFICACITE	RECOMMANDATION PAR LA SFC	D'ADMINISTRATION	EFFETS SECONDAIRES	INDICATIONS PRINCIPALES
<b>ERENUMAB</b> AIMOVIG	Non efficace (ME) Élevé (MC)	Fort (ME) Fort (MC)	70-140 mg SC par mois	Réaction au point d'injection	IdM AVC
<b>EPTINEZUMAB</b> VYEPTI	Élevé (ME) Élevé (MC)	Fort (ME) Fort (MC)	100-300 mg IV tous les 3 mois	Constipation Allergie	AIT
<b>FRAMEZUMAB</b> AJOVY	Élevé (ME) Élevé (MC)	Fort (ME) Fort (MC)	225 mg SC par mois ou 765 mg SC tous les 3 mois	Douleur musculaire	Facteurs de risque vasculaire non contrôlés
<b>GALCANEZUMAB</b> EMGALITY	Élevé (ME) Élevé (MC)	Fort (ME) Fort (MC)	240 mg SC le premier mois, puis 120mg par mois		

\*MC = migraine chronique ; ME = migraine épisodique

### **Stratégie thérapeutique du traitement de fond**

La mise en place d'un traitement de fond est recommandée en monothérapie, avec une initiation à faible dose, puis progressivement croissante. Le choix de la molécule tiendra compte du terrain du patient, de la tolérance et des effets indésirables.

Au regard des preuves d'efficacité et de la balance bénéfiques/risques, le propranolol et le métoprolol seront à utiliser en première intention en l'absence de contre-indication.

Un résumé des recommandations sur la prophylaxie de la migraine est disponible en annexe (Annexe 2).

### 3- TRAITEMENTS À ÉVITER

Malgré la grande variété de molécules disponibles pour lutter contre la migraine et ses symptômes accompagnant, certaines crises peuvent rester insurmontables et à ce jour aucun des médicaments disponibles n'est curatif. Ces difficultés peuvent entraîner certains migraineux à avoir des comportements dangereux pour leur santé. Le rôle des professionnels de santé sera de les en prévenir.

Tout d'abord, les antalgiques de paliers 2 et 3 sont à éviter car ils peuvent mener à du mésusage, des abus, une addiction, et induire une surconsommation médicamenteuse. Les opioïdes sont des molécules qui peuvent paraître attrayantes quand la douleur de la céphalée est décuplée, mais ces dernières exacerbent les nausées.

La consommation d'antalgiques associés à la caféine est à surveiller, car elle augmente les risques de chronicisation de la migraine. Il est important de sensibiliser le patient lors de l'achat de ces spécialités disponibles sans ordonnance, afin qu'ils ne dépassent pas 8 jours de consommation par mois. Par ailleurs, il n'y a aucune preuve clinique d'une potentialisation des effets antalgiques par la caféine.

Enfin, parmi toutes les spécialités délivrables, il est important de sensibiliser sur les risques liés à la surconsommation : l'utilisation régulière de paracétamol, d'aspirine et d'AINS ne devrait pas dépasser 14 jours par mois, et 10 jours pour les triptans (28).



« FOLLENTIN :  
Ce remède en vaut un autre,  
Sans vouloir tomber le vôtre,  
Pour moi, j'en connais des tas,  
Pour guérir ses embarras,  
Nous avons l'antipyrine,  
Nous avons la cérébrine,  
Nous avons l'analgésine,  
Nous avons la migrainine,  
On vante aussi l'escalgine,  
Puis l'antipeslagine.

ENSEMBLE :  
Mon Dieu ! que de noms en ine,  
Jamais ça ne se termine.

FOLLENTIN  
La quinine, l'aspirine,  
Et puis l'amidopyrine.  
Voulez-vous un nom en on ?  
Prenez du pyramidon. »

L'âge d'or,  
Comédie musicale de Feydeau & Desvallières, 1988

## I.F - LES IMPACTS DE LA MIGRAINE & LEUR ÉVALUATION

L'arsenal thérapeutique des anti-migraineux s'élargit, offrant ainsi de nouvelles possibilités de traitement. Nous avons malheureusement pu constater que certains patients doivent éprouver de nombreuses crises, après lesquelles ils évaluent l'efficacité de la thérapie qu'ils prennent, avant de trouver celle qui leur convient. Si certains ont quelques crises annuelles qu'ils traitent avec une aspirine, d'autres endurent des crises de manière hebdomadaire et rencontrent de grandes difficultés pour soulager leurs maux. Ainsi, en dehors du traitement purement pharmacologique, il est primordial d'évaluer le retentissement, à la fois émotionnel et fonctionnel, que peut avoir la maladie sur la qualité de vie des patients.

Afin d'évaluer les différentes conséquences imputables à la pathologie migraineuse, les professionnels de santé ont à disposition des outils. Le plus fréquemment ils sont sous forme de questionnaire ou d'échelle. Une fois encore, c'est grâce à la classification ICHD-3, ayant permis une identification claire et uniforme des céphalées, que de tels outils ont pu être étudiés et mis en application. En effet, il existait déjà des échelles dites génériques, permettant d'étudier le retentissement de différentes pathologies et de comparer les

résultats, mais l'utilisation d'échelles spécifiques est préférable afin d'apprécier les impacts de la migraine sur un patient au fil du temps.

## 1- LA FRÉQUENCE DES CRISES

L'importance de la maladie migraineuse est difficile à évaluer car il n'existe aucun marqueur biologique ou radiologique permettant de quantifier ses conséquences sur les patients. De ce fait, le diagnostic, nous l'avons déjà vu, repose essentiellement sur un interrogatoire. Il en sera de même pour évaluer la fréquence des crises. L'outil utilisé est un agenda de crise dans lequel le patient recense le nombre de jours de céphalées, le type de céphalée, les symptômes accompagnants ainsi que les traitements pris ou encore le contexte d'arrivée de la crise. Lors de la consultation, le médecin pourra ainsi aisément réaliser si l'impact de la migraine est plutôt hebdomadaire ou mensuel, et traiter en conséquence (40)(61).

## 2- UNE MALADIE INVALIDANTE

La migraine s'avère être une maladie qui limite les patients atteints dans leurs activités quotidiennes : l'OMS la classe à la 19ème place dans la liste des maladies les plus invalidantes. Lors des crises, ou bien même entre celles-ci, que ce soit par les symptômes de la céphalée, ceux qui les accompagnent, ou les retombées psychologiques, cette pathologie répond à la définition du handicap dans le sens où elle diminue les possibilités d'interaction du migraineux avec son environnement.

Deux outils contribuent à évaluer le handicap provoqué par la migraine :

- L'échelle HIT pour « headache impact test » est une échelle rapide permettant de mesurer le handicap lié aux céphalées en appréhendant la pathologie de manière globale. Elle comprend 6 items, dont les réponses permettent d'établir un score qui, plus il sera élevé, plus il indiquera un impact important de la migraine. Cette échelle est traduite en français et deux études ont montré son acceptabilité.

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

	Jamais	Rarement	De temps en temps	Très souvent	Tout le temps
<b>QUESTION 1</b> : lorsque vous avez des maux de tête, la douleur est-elle intense ?					
<b>QUESTION 2</b> : Votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes habituelles, y compris les tâches ménagères, le travail, les études ou les activités avec les autres est-elle limitée à cause de vos maux de tête ?					
<b>QUESTION 3</b> : Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous allonger ?					
<b>QUESTION 4</b> : Au cours de ces 4 dernières semaines vous êtes-vous senti(e) trop fatigué(e)s pour travailler ou effectuer vos activités quotidiennes à cause de vos maux de tête ?					
<b>QUESTION 5</b> : Au cours de ces 4 dernières semaines avez-vous éprouver un sentiment de « ras-le-bol » ou d'agacement à cause de vos maux de tête ?					
<b>QUESTION 6</b> : Au cours de 4 dernières semaines, votre capacité à vous concentrer sur votre travail ou vos activités quotidiennes a-t-elle été limitée à cause de vos maux de tête ?					
	5pts	8 pts	10 pts	11 pts	13 pts
<b>TOTAL par colonne</b>					
<b>TOTAL</b>					

Pour calculer le score total, additionnez les points obtenus pour chaque colonne. Plus le score est élevé, plus l'impact des maux de tête sur votre état de vie est important. Les scores sont compris entre 36 et 78.

Figure 15 : Exemple de présentation pour le questionnaire HIT

- Le questionnaire MIDAS pour « migraine disability assessment » axe son évaluation sur la perte de productivité induite par la migraine. Il indique le nombre de jours d'activités perdus sur trois niveaux (professionnel, social, et domestique), ainsi que le nombre de jours durant lesquels l'activité a diminué de moitié, le tout sur un trimestre. Les résultats sont fournis en grades et sont d'une utilité évidente dans la prise en charge des patients. Selon une étude, 22 % des migraineux appartiennent aux grades III et IV (4)(40)(61)(62).

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

On détermine 4 grades :

<b>Grade I</b>	Peu ou pas de sévérité	<b>0 à 5</b>
<b>Grade II</b>	Sévérité discrète	<b>6 à 10</b>
<b>Grade III</b>	Sévérité modérée	<b>11 à 20</b>
<b>Grade IV</b>	Sévérité importante	<b>&gt;20</b>

Figure 16 : Exemple de présentation pour le questionnaire MIDAS

### 3- LA QUALITÉ DE VIE

La notion de qualité de vie fut définie en 1993 par l'OMS comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est donc un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement. » L'avantage que les professionnels de santé ont à l'évaluer est de pouvoir connaître les perceptions, les préférences exprimées par les patients, qui peuvent parfois se révéler différentes de celles du praticien.

Il sera préférable d'utiliser des outils spécifiques à la maladie afin de cibler au mieux les critères des patients, bien que les outils génériques puissent permettre une comparaison avec d'autres pathologies.

- Le questionnaire QVM « qualité de vie des migraineux » est une échelle spécifique valide en France, qui permet de poser une vingtaine de questions autour de la douleur, de la durée et fréquence des crises, des perturbations liées aux traitements, de la peur des crises, etc.
- Le questionnaire MsQoL « migraine specific quality of life measure » correspond à une autre échelle spécifique, mais est non valide en France.
- Le questionnaire SF-36 est non spécifique et comporte, comme son nom l'indique, 36 questions relatives à la qualité de vie. C'est l'échelle la plus utilisée, elle est valide en France et ses résultats sont sous forme de score allant jusqu'à 100.

Ces outils ont permis de mettre en exergue le retentissement remarquable de la pathologie migraineuse sur la vie des malades. En effet, il a été démontré que la migraine pouvait avoir un impact aussi négatif que la dépression, le diabète ou les pathologies rhumatismales, et qu'elle induit une réduction de la qualité de vie supérieure à celle induite par l'asthme (40)(61)(4).

### 4- LES CONSÉQUENCES ÉMOTIONNELLES

L'état émotionnel des migraineux peut à la fois être un facteur aggravant la maladie et une mauvaise conséquence de celle-ci. La répétition de crises et le stress engendré entre celles-ci

ne sont jamais sans conséquences sur l'état psychologique des patients, et par ailleurs la dépression ou l'anxiété peuvent abaisser le seuil de déclenchement des crises. Dans tous les cas, l'état émotionnel impacte la prise en charge des migraineux et est important à déceler. Cette démarche est particulièrement importante car il est fréquent que les sujets ne se plaignent pas de leur état émotionnel.

*« Je ne suis jamais sur du lendemain ou même de l'heure suivante »*

*Guy de Maupassant - lettre 514*

Les outils disponibles sont :

- L'entretien MINI pour « mini international neuropsychiatric interview », qui permet de faire un diagnostic en posant des questions issues des critères diagnostiques du DSM-IV (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)
- Le questionnaire HAD pour « hôpital anxiety and depression scale », qui est composé de 14 questions centrées sur la symptomatologie anxieuse et dépressive. L'obtention d'un score supérieur ou égal à 8 exprime l'existence d'un trouble patent nécessitant potentiellement une prise en charge.

Suite aux résultats obtenus chez les migraineux avec l'échelle HAD, il a été montré que les troubles dépressifs sont 2 à 4 fois plus fréquents chez les migraineux, et augmentent à 3 à 5 fois plus pour l'anxiété (40).

## 5- L'IMPACT ÉCONOMIQUE

Comme toute pathologie chronique, la migraine a des conséquences sur l'économie, tant chez les patients qu'à plus large échelle, avec des retombées sur l'ensemble de la société. Cet impact est d'autant plus important que la pathologie a une prévalence élevée, et qu'elle touche majoritairement les adultes actifs. Les coûts engendrés sont considérables : la migraine est la pathologie neurologique la plus coûteuse.

Les dépenses concernées par la maladie sont tout d'abord les coûts directs, qui englobent la consommation des ressources offertes par le système de soin tels que les médicaments, les consultations, les examens, les hospitalisations. À cela s'additionnent les coûts indirects, qui

sont la résultante de la perte de productivité professionnelle induite par la migraine (absentéisme, diminution de l'activité un jour de crise). En France, à cause de la migraine, 15 millions de jours de travail seraient perdus par an. L'étude européenne EUROLIGHT a conclu que le coût annuel moyen de la migraine s'élevait à 1222 euros. Parmi ces dépenses, 93 % sont une conséquence de l'absentéisme au travail.

Enfin, il ne faut pas oublier les coûts intangibles sur lesquels il est impossible de mettre une valeur monétaire. Il s'apparente à un coût « humain », et comprend la douleur, la perte de confiance en soi, le renoncement à une carrière à des études, l'interruption des activités sociales, ... On se rend alors compte que peu importe les résultats des études purement économiques sur la migraine, le coût global sera toujours plus important (6)(4)(63)(64)(65).

## 6- LES CONSÉQUENCES EN FONCTION DU SEXE

La question à présent posée est celle du retentissement de la maladie en fonction du genre : les répercussions sont-elles différentes en fonction du sexe du patient ?

De manière générale, dans les pays occidentaux, l'espérance de vie des femmes est plus élevée que celle des hommes : pour une fois, la santé peut être un domaine où les inégalités entre les sexes seraient en faveur des femmes. Bien que celles-ci adoptent de plus en plus un comportement à risque (consommation de tabac, d'alcool, conduites addictives qui se rapprochent de celles des hommes), il est reconnu que les femmes prennent mieux leur traitement, sont plus attentives à leur état de santé, s'impliquent davantage dans la politique de prévention. Elles sont par ailleurs plus fréquemment proches du système de soins au cours de leur vie, qui est rythmée par les menstruations, les questionnements autour de la contraception, les potentielles grossesses et la ménopause.

Cependant, si leur vie est plus longue, elles sont plus nombreuses à souffrir de maladies chroniques et de longue durée (fibromyalgies, arthrite rhumatoïde, côlon irritable, migraine) et passent par conséquent plus d'années en mauvais état de santé.

De telles différences entre les sexes sont indéniables. Elles s'expliquent notamment par la biologie, mais aussi par les représentations sociales, les professions, les rôles sociaux. Ces

distinctions posent problème car elles sont à l'origine de stéréotypes liés aux genres qui jouent sur l'attitude des patients et du corps médical : l'infarctus de myocarde reste par exemple sous diagnostiqué chez les femmes car est considéré comme une maladie « masculine ». Une patiente se plaignant d'oppression dans la poitrine se verra prescrire des anxiolytiques tandis qu'un homme sera orienté vers un cardiologue. À l'inverse, l'ostéoporose est mal diagnostiquée chez les hommes car considérée comme une pathologie « féminine » (66).

*« En santé il y a un lien entre nature et culture : il traduit l'enchevêtrement entre les facteurs biologiques, sociaux, et environnementaux qui influencent tout au long de la vie les processus biologiques »*

*Margaret Lock (anthropologue et médecin canadienne, 2016)*

Pour une meilleure prise en charge, il est nécessaire que les professionnels de santé considèrent l'influence des représentations sociales et des stéréotypes de genre dans les pratiques médicales et dans l'attitude des patients. Bien que ces idées reçues sur certaines maladies « genrées » affectent les deux sexes, la situation sanitaire des femmes est de surcroît complexe, car encore héritière des conceptions du passé. Malgré les progrès majeurs de la médecine occidentale au XIX<sup>ème</sup> siècle, le discours sur les femmes reste à l'époque dévalorisant : elles sont le sexe faible. Considérées comme des « malades perpétuelles » avec « ses menstrues, ses grossesses, sa ménopause », la souffrance ressentie par les femmes tend à être considérée comme normale (ou pire, synonyme d'hystérie).

Aujourd'hui, les mentalités ont tout de même évolué, mais il est justifié de se questionner sur la prise en charge de certaines pathologies touchant les femmes, et les souffrances intimement liées à leur vie hormonale. Ces représentations du passé expliqueraient-elle par exemple pourquoi l'endométriose, une pathologie qui touche 1 femme sur 10 n'a été que très récemment reconnue par le corps médical ? Qu'en est-il de la migraine : est-ce que cette pathologie typiquement féminine subit-elle encore les clichés du passé (66)(67) ?

*« L'affection des ressources sont infinies pour les femmes et la migraine. Cette maladie, la plus facile de toutes à jouer, car elle est sans aucun symptôme apparent, oblige à dire seulement « j'ai la migraine ». Une femme s'amuse-t-elle de vous, il n'existe personne au monde qui puisse donner un démenti à son crâne dont les os impénétrables deviennent le tact et l'observation. Ainsi la migraine est-elle à notre avis, la reine des maladies, l'arme la plus plaisante et la plus terrible employée par les femmes contre leur maris ».*

*Honoré de Balzac - Œuvres complètes, éd. Houssiaux, 1874, tome 16*

## PARTIE II- LIEN HORMONES SEXUELLES & MIGRAINE

Aujourd'hui, la douleur constitue un sérieux enjeu de santé publique, étant le motif de consultation en ambulatoire dans 20 % des cas et touchant chroniquement environ une personne sur 5. La douleur chronique se profile comme l'une des maladies les plus handicapantes, imposant un fardeau tant sur le plan social qu'économique. Les données épidémiologiques révèlent une prépondérance féminine dans diverses affections douloureuses, que ce soit en lien avec des processus physiologiques, tels que les cycles menstruels, la grossesse ou l'accouchement, ou dans le contexte de troubles gynécologiques spécifiques. L'observation des fréquences de certaines pathologies douloureuses chroniques partagées par les deux sexes met également en évidence un dimorphisme sexuel notable. Un exemple significatif est la fibromyalgie, classée en tête en termes de prévalence dans la douleur chronique, avec une incidence de 3,5 % chez les femmes contre 0,5 % chez les hommes. Ce dimorphisme est également observable dans d'autres affections telles que la migraine, les troubles de l'articulation temporo-mandibulaire, le syndrome de l'intestin irritable et la cystite interstitielle. De plus, de nombreuses études ont constaté que les seuils de douleur et de tolérance diffèrent entre les sexes, avec une tolérance supérieure chez les hommes, et que ces seuils peuvent varier en fonction des taux hormonaux chez les femmes, notamment en fonction de la phase du cycle menstruel ou de la grossesse. Tout cela suggère que les hormones sexuelles pourraient jouer un rôle dans la modulation de la sensibilité à la douleur et de la réponse aux analgésiques (68)(69)(70).

### II.A- LES CHIFFRES

Si une multitude de facteurs favorisent la migraine, il est indéniable qu'elle touche plus les femmes que les hommes. Ce constat nous conduit à nous interroger sur le rôle des hormones sexuelles dans la pathologie migraineuse. Les différentes étapes de la vie d'une femme sont marquées par moult changements concernant la synthèse ou les apports en hormones féminines, en particulier les œstrogènes et la progestérone. Force est de constater que la prévalence et la gravité de la migraine évoluent simultanément au cours de ces différentes étapes. Tous les événements hormonaux, qu'ils soient endogènes (tels que la puberté, la grossesse, la ménopause), ou exogènes (tels que l'utilisation d'une contraception hormonale,



d'un traitement hormonal substitutif dans le cadre de la ménopause), sont susceptibles d'avoir un impact sur la migraine.

### *1- DANS LA POPULATION GÉNÉRALE*

Au sein de la population générale, l'ensemble des études menées ces dernières années mettent en évidence une prépondérance féminine de la migraine, avec un sex-ratio allant de 2 à 4. Avant la puberté, ce sex-ratio est égal à 1, bien qu'une prépondérance féminine pour la migraine avec aura soit déjà retrouvée à ce moment-là. La prévalence de la migraine chez les femmes varie en fonction de l'âge : elle est maximale autour de 39 ans, c'est à dire au moment de la vie reproductive. En vieillissant, la prévalence diminue chez les hommes comme chez les femmes, mais la prépondérance féminine, bien que plus faible, perdure après la ménopause. La barrière des 70 ans passée, le sex-ratio se maintient à 2,5 (4)(8)(70)(71).

### *2- TOUT AU LONG DE LA VIE D'UNE FEMME*

La puberté correspond donc au moment où le sex-ratio croît instantanément : c'est l'arrivée des crises pour 10 à 20% des migraineuses. Chez certaines, les premières perturbations apparaissent quelques années avant, ce qui correspond à la période au cours de laquelle débutent les oscillations des sécrétions ovariennes (4)(8)(72).

La grossesse signe un grand changement dans la vie hormonale d'une femme. Durant celle-ci, la chute des taux d'hormones à l'origine des menstruations n'a plus lieu, et les taux plasmatiques de  $17\beta$ -estradiol, d'estriol et de progestérone vont être multipliés par 10 à 100. De manière unanime, les études concluent à un effet majoritairement bénéfique de la grossesse sur la migraine : la plupart des femmes (90% dans certaines études) constatent une amélioration. Dans 80% des cas, les crises s'améliorent ou disparaissent. Ces avantages sont plus marqués au cours des deux derniers trimestres de la grossesse et semblent plus présents si la migraine a débuté à l'adolescence, chez les femmes souffrant de migraines menstruelles et/ou sans aura (8)(71)(72)(73).

Après l'accouchement, les taux d'hormones sexuelles subissent à nouveau un grand changement : les taux chutent, pour à nouveau suivre les variations des cycles menstruels.

Lors de la première semaine de post partum, les céphalées (il peut s'agir de migraines, souvent intriquées aux céphalées de tension) sont très fréquentes : elles touchent 30 à 40% des femmes migraineuses. La fréquence maximale de ces céphalées apparaît entre le troisième et le sixième jour après l'accouchement. Ce retour brutal des crises apparaît plus fréquemment chez les femmes atteintes préalablement de migraines menstruelles (8)(73).

Concernant la période de la ménopause, la majorité des études ont mis en valeur une aggravation des crises lors de la phase qui précède la ménopause, suivie d'une amélioration dès son installation, à l'arrêt définitif des règles. Ces résultats sont cependant à interpréter précautionneusement, car les études sur la période péri ménopausique sont moins nombreuses et sont source d'une grande variabilité inter-individuelle, liée à l'amplitude des oscillations oestrogéniques (8)(73).

### *3- AU GRÈS DES CYCLES MENSTRUELS*

Plus de la moitié des femmes migraineuses associent leurs crises à la période des règles. Parmi elles, on retrouve celles atteintes de migraine menstruelle pure (cela concerne selon les études entre 5 et 25% des migraineuses), ou encore les femmes souffrant de migraine en période péri menstruelle associées à d'autres crises au cours du cycle (24 à 56 % des femmes). Les crises apparaissant au moment des menstruations concernent majoritairement les femmes dont la maladie s'est déclenchée à la puberté : plus de 60 % d'entre elles constatent des crises péri-menstruelles, ce qui renforce l'idée d'un lien avec les hormones sexuelles.

Malheureusement, ces crises associées aux menstruations semblent être les plus douloureuses : beaucoup affirment que ces crises sont plus intenses, durables et résistantes aux traitements par comparaison aux autres crises (quand il y en a). D'autre part, certaines femmes établissent un lien entre l'arrivée de leur crise et la période d'ovulation. Peu d'études ont à ce jour été menées sur ce sujet (8)(71)(72)(73).

La prépondérance féminine chez les migraineux, et ses variations au cours de la vie hormonale des femmes permet de mettre en exergue l'importance du rôle des hormones sexuelles dans le déclenchement des céphalées migraineuses. Plusieurs auteurs rendent responsable la

chute des taux d'œstrogènes, notamment en fin de cycle menstruel. Il s'agira d'éclaircir les données disponibles sur ce mécanisme hypothétique.

## II.B- LES HORMONES SEXUELLES

### 1- GÉNÉRALITÉS SUR LES HORMONES

Le corps humain possède un système élaboré appelé endocrinien, permettant une communication entre les cellules. Diverses glandes libèrent des hormones, qui sont des substances chimiques de signalisation : elles renseignent les cellules sur leur environnement, et leur permettent de s'y adapter. Elles sont par conséquent à l'origine du contrôle de multiples processus biologiques vitaux. Avant d'atteindre leurs cibles, les hormones sont libérées dans le sang, où elles peuvent être liées à des protéines de transport. Leur demi-vie varie de quelques secondes à 30 minutes, et leur élimination se fait par voie rénale ou hépatique en fonction du type d'hormone. L'action des hormones sera la conséquence de leur liaison à des récepteurs, et l'amplitude de leur activation sera modulée selon leur concentration sanguine, le nombre relatif de récepteurs ainsi que l'affinité avec ces derniers.

En amont des organes effecteurs, la régulation de la libération des hormones se déroule majoritairement au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus est une glande installée dans la selle turcique du sphénoïde, constituée de deux lobes. Elle sécrète des hormones, qui iront se fixer au niveau de l'hypophyse. En réponse à cela, cette seconde glande libérera à son tour des hormones en direction des divers organes cibles. En retour, les hormones sécrétées par les organes cibles en bout de chaîne pourront effectuer des rétrocontrôles (positifs ou négatifs) sur cet axe hypothalamo-hypophysaire.

On distingue deux catégories d'hormones :

- Les hormones protéiques sont les plus grandes (plus de 5000 daltons) et elles sont hydrosolubles : elles nécessitent alors la fixation à un récepteur membranaire, qui va déclencher une cascade de seconds messagers dans la cellule. Leur solubilité dans le sang leur permet une circulation libre. Parmi les hormones sexuelles, on retrouve deux gonadotrophines : l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), ainsi que la prolactine et l'hormone chorionique gonadotrophine (HCG).

- Les hormones stéroïdes : elles sont lipophiles et de petite taille (environ 300 daltons), ce qui leur permet une diffusion libre à travers la membrane plasmique pour rejoindre leurs récepteurs intracellulaires. Étant insolubles dans le sang, elles se lient à des protéines de transport (72)(73).

## 2- LES HORMONES SEXUELLES STÉROÏDES

### **Les hormones**

Le groupe des hormones sexuelles stéroïdes est celui qui va nous intéresser dans le cadre de la migraine. Il rassemble les œstrogènes, les androgènes et les progestatifs.

Les œstrogènes tout d'abord, sont principalement retrouvés chez la femme non ménopausée. Ils sont au nombre de 3 : l'estrone (E1), l'estradiol (E2) et l'estriol (E3). C'est l'estradiol qui exerce l'effet biologique le plus puissant.

- L'estradiol est essentiellement produit grâce à la conversion enzymatique par une aromatasase de l'androstenedione et de la testostérone, au niveau des cellules de la granulosa. Cette synthèse est sous l'influence de la LH et FSH. La ménopause passée, la production d'estradiol provient de l'aromatation des androgènes sécrétés par les surrénales, en périphérie (au niveau du foie, des muscles et des tissus adipeux). Ses principaux effets seront le développement et le maintien des organes sexuels féminins, l'ovulation, l'augmentation du taux de cholestérol HDL, une stimulation de l'activité ostéoblastique et la stimulation de la synthèse de certains facteurs de la coagulation. Ainsi, son rôle est prépondérant depuis la puberté jusqu'à la ménopause pour la vie reproductive, mais ses fonctions extra-reproductrices sont tout aussi importantes : sa chute peut conduire à des troubles fonctionnels (perte de la protection vasculaire et osseuse, syndrome climatérique).
- L'estrone est elle aussi synthétisée dans les cellules de la granulosa, après aromatisation de l'androstènedione, sous la dépendance des sécrétions de LH et FSH. Sa fonction n'est pas très bien établie, mais elle peut être réversiblement convertie en estradiol ou en estrone-sulfate (qui est le métabolite le plus présent dans la circulation), et donc représenter un levier d'ajustement de l'estrogénisation.
- L'estriol est présent chez la femme en âge de procréer en très faible quantité, et est produite par hydroxylation des deux autres œstrogènes, au niveau du foie. Lors de la

grossesse, il est produit en quantité importante par l'unité fœto-placentaire. Son rôle biologique est actuellement inconnu (75)(76)(77).

Les androgènes rassemblent la testostérone, la DHEA ou l'androstenedione. Elles interviennent essentiellement lors de la différenciation du phénotype masculin, dans le développement des caractères sexuels secondaires au moment de la puberté. Chez la femme en âge de procréer, la testostérone est produite au niveau des cellules thécales des follicules et sert de substrat pour la synthèse d'estradiol. Elle a des fonctions dans la reproduction et le développement musculaire (76)(75).

Enfin, les hormones progestatives sont essentiellement représentées par la progestérone. Sa synthèse chez les femmes en âge de procréer se fait dans le corps jaune, et a lieu uniquement durant la deuxième moitié du cycle menstruel, après un pic de LH. Son rôle est de transformer l'endomètre, préalablement stimulée par l'estradiol, en une muqueuse sécrétoire capable d'accueillir un œuf fécondé. Si fécondation il y a, la progestérone permet un maintien de la grossesse, une inhibition des contractions utérines, et bloque les ovulations ultérieures en inhibant les sécrétions de LH et FSH. Après 12 à 14 semaines, le placenta prend entièrement le relais sur le corps jaune pour la synthèse de cette hormone. Chez la femme ménopausée, l'origine de la progestérone est surrénalienne (76)(75).

### **La stéroïdogénèse**

La structure des hormones stéroïdiennes est un noyau stérane (ou bien cyclopentanoperhydrophénanthrène), composée de quatre cycles : A, B et C sont des cyclohexanes, D est un cyclopentane. La plupart possèdent un ou plusieurs groupes méthyle aux positions communes entre deux cycles. Les hormones se différencient alors par les groupes fonctionnels ou les chaînes latérales greffées sur les divers carbones du noyau. Bien qu'il existe des similarités structurales, ces variations confèrent au groupe des hormones stéroïdes une grande hétérogénéité sur les plans physique, chimique, et biologique.

La stéroïdogénèse est un processus complexe, faisant intervenir une multitude de mécanismes enzymatiques contrôlés par les cytochromes P450 et des enzymes de type déshydrogénase / réductase. Le précurseur commun à toutes ces hormones est le cholestérol : en fonction de sa localisation, il permettra la biosynthèse soit des hormones

sexuelles, soit de corticoïdes. Les lipoprotéines LDLs circulent dans le sang et se fixent à leurs récepteurs, ce qui induit l'internalisation de celui-ci. Ce phénomène provoque la libération d'esters de cholestérol dans la cellule, puis la formation de cholestérol. Ce dernier est transporté dans les mitochondries, où il est converti en prégnénolone par le CYP 11A1. Cette étape constitue la première étape limitante et hormono-régulée de l'ensemble des tissus stéroïdogènes. S'en suivent des réactions enzymatiques en chaînes, qui seront zones dépendantes : les cellules de Leydig vont spécifiquement produire des androgènes, tandis que les cellules ovariennes seront le lieu de synthèse des œstrogènes et de la progestérone. Les cellules du cortex surrénalien donneront lieu à la production de minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes, et androgènes (78)(79)(80).

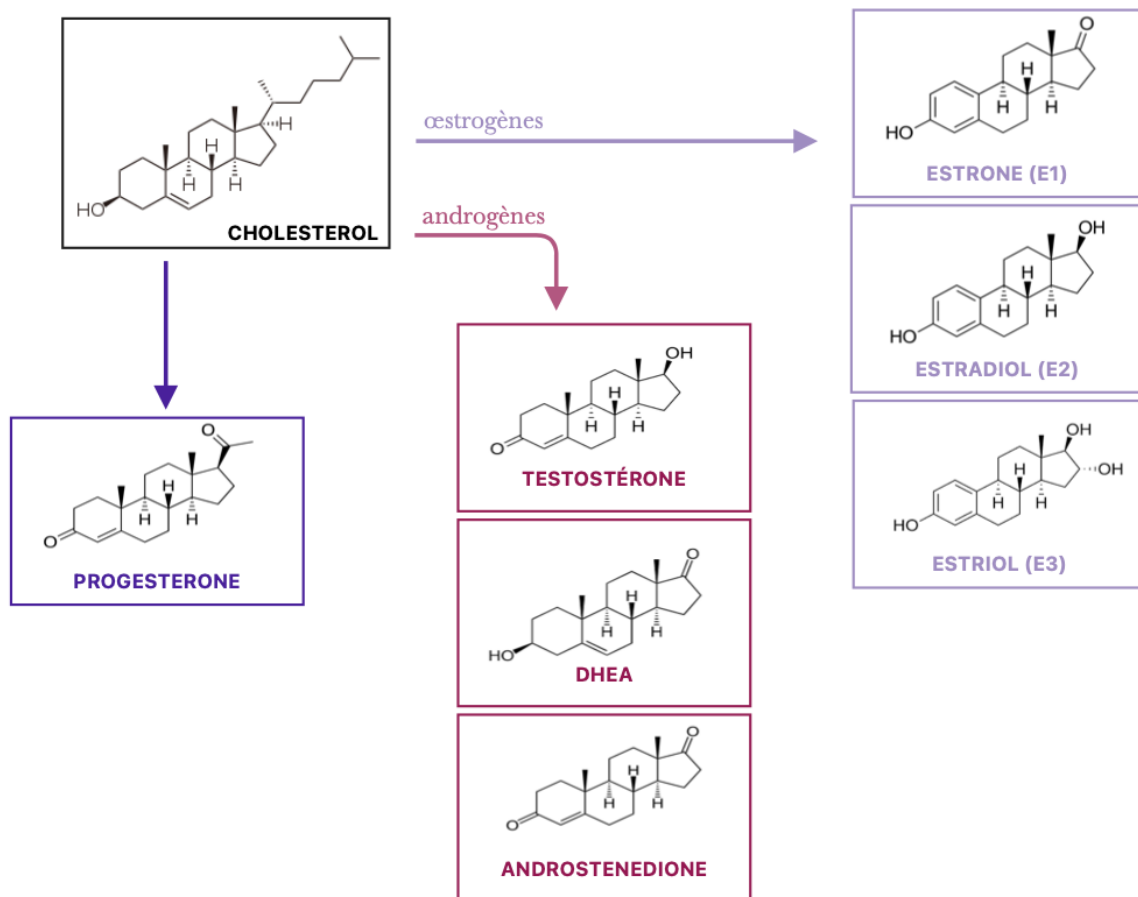


Figure 17 : Structure chimique des hormones stéroïdes sexuelles

### **Le transport et les cibles**

Étant peu solubles dans les fluides biologiques, les hormones stéroïdes ainsi synthétisées sont distribuées dans le sang sous différentes fractions : la fraction libre sera non conjuguée et par conséquent active, la fraction faiblement liée le sera aux protéines de transport non spécifiques (albumine par exemple), et enfin la fraction la plus fortement liée le sera aux

protéines de transport spécifiques (SHBG pour sex hormones binding globulin). Ces liaisons permettent la distribution des hormones dans l'ensemble de l'organisme, et augmentent par ailleurs leur durée de vie (77)(79)(80).

### 3- LE CYCLE HORMONAL FÉMININ

De la puberté à la ménopause, la vie des femmes est rythmée par un cycle hormonal se répétant en moyenne tous les 28 jours. Différentes phases se dessinent au gré des variations hormonales.

La phase folliculaire a lieu pendant les 12 à 16 premiers jours : par comparaison avec l'ovulation et la phase folliculaire, c'est la période qui varie le plus en termes de durée. En ce début de cycle, l'hypophyse, sous l'influence de la GnRH produite par l'hypothalamus, sécrète de la LH et de la FSH qui vont permettre la maturation des follicules ovariens. En réponse à ce stimuli, ces derniers vont sécréter des œstrogènes dont la libération permettra notamment un épaissement de l'endomètre. En tout début de phase folliculaire, un rétrocontrôle négatif est exercé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire par les faibles concentrations d'estradiol ainsi que par l'inhibine (sécrétée elle aussi par les follicules en développement). Par la suite, les concentrations d'estradiol augmentent jusqu'à un certain seuil qui induit alors un rétrocontrôle positif sur l'axe, et par conséquent un pic de LH. Cette augmentation abrupte de LH induit l'éclatement du follicule dominant, permettant la libération de l'ovule : c'est l'ovulation. Ce qui reste du follicule évolue alors en corps jaune.

La phase lutéale (environ 14 jours), correspond à la seconde partie du cycle, durant laquelle le corps jaune, stimulé par la LH, va sécréter de l'estradiol et de la progestérone. Ces deux hormones induiront un rétrocontrôle négatif sur la LH et la FSH qui vont diminuer. Cette partie du cycle vise à préparer l'endomètre au potentiel accueil d'un embryon. En cas d'implantation, le corps jaune reste fonctionnel pour produire de la progestérone nécessaire à la poursuite de la grossesse. Le relais sera ensuite pris par le placenta. En raison de sa durée plus constante, la phase folliculaire offre des opportunités intéressantes pour mettre en place des stratégies préventives efficaces décrites plus tard contre les migraines menstruelles.

S'il n'y a pas de fécondation, le corps jaune dégénère en corpus albicans, et les taux de progestérone et d'estradiol dégringolent. En résultent une desquamation de l'endomètre et l'écoulement de sang, correspondant aux menstruations (77)(81).

## II.C- IMPACT DES HORMONES DANS LA DOULEUR SELON LE SEXE

### 1- ÉTUDIER LA DOULEUR

Malgré l'importance significative des enjeux liés à la douleur, les études menées jusqu'à présent n'ont pas permis d'atteindre une compréhension définitive des problématiques sous-jacentes. L'insuffisance des données découle principalement de la complexité inhérente à la recherche sur la douleur. L'évaluation de la douleur et de ses conséquences pose des défis bien plus épineux chez les êtres humains que chez les animaux de laboratoire. Si, à l'inverse de l'animal, l'Homme sait clairement exprimer la douleur, les résultats chez l'homme vont être influencés par divers facteurs, notamment la nature et la localisation du stimulus, l'influence des médicaments, l'environnement social, l'âge, l'adaptation, l'attention, les attentes ou l'état émotionnel. En ce qui concerne les modèles animaux, ils reproduisent partiellement la physiopathologie de la douleur chronique, mais pour certaines formes de douleur telles que la migraine, des modèles convaincants font toujours défaut. Par ailleurs, les études menées sur des sujets humains sont fréquemment limitées en termes de taille d'échantillon, ce qui complexifie davantage la formulation de conclusions significatives. En outre, il convient de noter que pendant longtemps, la douleur a été considérée comme un symptôme plutôt que comme une maladie distincte en elle-même. Cependant, il est désormais impératif de reconnaître la douleur chronique comme une maladie complexe et multifactorielle nécessitant une approche individualisée (68)(82)(83).

D'autre part, bien que les données épidémiologiques mettent en évidence une prévalence plus élevée de la douleur chronique chez les femmes, la recherche pré-clinique a longtemps focalisé son attention sur des modèles animaux exclusivement masculins. Étonnamment, la majorité de ces études ont longtemps préféré recourir à des sujets mâles pour minimiser les variations expérimentales dues aux fluctuations naturelles des hormones sexuelles. De manière encore plus exhaustive, il est fréquent que sexe et genre soient utilisés de manière interchangeable, ce qui entraîne une négligence des implications du genre et, par conséquent,



des disparités sociales dans l'apparition des maladies. Effectivement, alors que le sexe se réfère à la distinction biologique entre les mâles et les femelles, le genre renvoie à la distinction culturelle englobant les rôles sociaux, les attributs, et les identités psychologiques des individus (comme le décrit Ann Oakley, sociologue britannique). Ainsi, les distinctions de sexe sont souvent abordées de manière excessivement binaire, malgré la grande variabilité des caractéristiques sexuelles due à la multitude de facteurs biologiques qui contribuent à la définition du sexe. L'état de santé d'une personne peut être influencé par son activité professionnelle, son niveau d'études et son hygiène de vie. Ces déterminants diffèrent souvent chez les hommes et chez les femmes, selon le contexte social et culturel. Par exemple, les hommes, majoritairement, tardent plus à consulter que les femmes. La relation médecin-patient peut être également influencée (bien souvent inconsciemment) par les représentations sociales liées au genre. Les recherches en sciences sociales montrent combien les codes sociaux de la féminité (fragilité, sensibilité, expression verbale) et de la masculinité (virilité, résistance au mal, prise de risque) jouent un rôle dans l'expression des symptômes, le rapport au corps et le recours aux soins. Ces stéréotypes influencent la façon dont les professionnels de santé étudient, dépistent et prennent en charge certaines maladies. À une époque où l'égalité des sexes est un enjeu majeur, la science a tout intérêt à réévaluer son approche et explorer les éventuelles différences de mécanismes de la douleur entre les hommes et les femmes (68)(83)(84)(85)(86).

Plus récemment, la communauté de la douleur a pris en considération le sexe comme une variable cruciale. Aux États-Unis, le "Sex Gender and Pain Interest Group" de l'IASP (International Association for the Study of Pain) a élaboré des directives visant à orienter les recherches à venir. Ces experts reconnaissent l'influence incontournable des hormones sexuelles sur les disparités en matière de douleur en fonction du sexe. Ils préconisent, par exemple, de mener des analyses distinctes pour chaque catégorie afin d'acquérir une compréhension plus approfondie de leur contribution respective aux différences de perception de la douleur, lorsque cela est pertinent. Dans l'ensemble, des efforts significatifs ont été engagés, bien que des travaux additionnels s'imposent toujours pour appréhender pleinement les rouages qui contribuent au dimorphisme sexuel observé dans la douleur chronique (85)(70).

### **Études chez les animaux**

Plusieurs études sur les différences de sexe dans la douleur chez les animaux ont été réalisées. Elles fournissent des résultats qui divergent. D'une part, des études mettent en évidence le rôle pro-nociceptif des œstrogènes. Parmi elles, il a été retrouvé :

- Que chez le rat, les femelles présentaient une plus grande sensibilité que les mâles suite à l'induction de douleurs électriques et chimiques toxiques aiguës.
- Que les rats mâles traités par œstrogène intradermique présentaient une hyperalgésie dose-dépendante en réponse à la pression de la patte
- Que chez des caillies castrées, après un traitement de 3 semaines avec de l'estradiol, la sensibilité à un stimulus thermique (eau chaude) était augmentée
- Que l'estradiol augmente considérablement la sensibilité à la douleur chez les rats ovariectomisés dans certaines expériences avec plaques chauffantes
- Que l'estradiol augmente la nociception viscérale en réponse à la distension colorectale chez le rat.

D'autre part, différentes expériences suggèrent un effet anti-nociceptif des œstrogènes chez l'animal. Il été mis en évidence :

- Que des rats ovariectomisés, soumis à un épuisement à long terme des hormones gonadiques présentent une réponse plus forte aux stimuli thermiques et aux stimuli mécaniques que les rats intacts
- Que le remplacement chez ces mêmes rats des œstrogènes atténue la réponse aux stimulus
- Que les œstrogènes réduisent l'hyperalgie mécanique induite par l'épinéphrine et, que les souris ovariectomisées développent une hyperalgésie et une sensibilité viscérale accrue
- Que le traitement à long terme par l'estradiol et la progestérone administré par des implants sous-cutanés induit une antinociception en réponse au choc électrique du pied chez les rats mâles orchidectomisés.

Ces résultats contradictoires reflètent la complexité des études précliniques sur la douleur, où les conclusions sont influencées par la variabilité biologique, les méthodologies de recherche, les facteurs environnementaux, les biais de publication, la taille des échantillons et la maîtrise des variables (82).

### Études chez l'Homme

Les études menées sur les réponses à la douleur chez l'Homme, bien que parfois contradictoires, tendent généralement à converger vers une conclusion plus unanime : les femmes présentent généralement une sensibilité accrue à la douleur.

- Cela se manifeste par une plus grande réactivité à la douleur, une tolérance moindre, et une propension plus marquée à la somatisation de la douleur chez les femmes.
- Par ailleurs, une étude utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) sur des individus en bonne santé a révélé une activation plus prononcée du thalamus chez les femmes en réponse à des stimuli de chaleur appliquée sur l'avant-bras. De plus, les femmes rapportaient une sensation de chaleur plus étendue que les hommes.
- Des méta-analyses ont également suggéré que les différences entre les sexes étaient plus fréquemment observées dans le contexte de douleurs provoquées par une pression ou une stimulation électrique, bien que leur validité pour les stimuli thermiques demeure moins évidente.
- De manière complémentaire, une étude a indiqué que les femmes semblaient être plus sensibles que les hommes en réponse à l'application de glutamate sur l'articulation temporo-mandibulaire ou les muscles de la mâchoire.

La notion d'une éventuelle relation entre le statut hormonal et le seuil de douleur chez les femmes a été initialement mise en lumière par Herren R.Y. il y a 90 ans. Depuis lors, de nombreuses études ont été menées dans ce domaine, révélant diverses observations :

- Il a été établi que la susceptibilité à différentes formes de douleur est influencée par des variantes génétiques, des polymorphismes, ainsi que des facteurs environnementaux.
- Cependant, il est également apparu que les symptômes douloureux chez les femmes souffrant du syndrome de l'intestin irritable (SII), des troubles de la mâchoire (DTM) et de la migraine varient en fonction du cycle menstruel
- De plus, des taux d'œstrogènes élevés ont été associés à un risque accru de douleurs lombaires chroniques et de troubles temporo-mandibulaires.
- Plusieurs études ont suggéré une sensibilité accrue des femmes à la douleur pendant les périodes de faibles niveaux d'œstrogènes, tandis que d'autres ont rapporté des résultats contradictoires.

- Enfin, l'effet analgésique induit par la grossesse, observé dans des expériences sur les animaux, a également été documenté chez l'homme (68)(82)(87).

Avec la multitude d'études portant sur l'impact des hormones gonadiques sur la douleur, dont seulement quelques-unes ont été mentionnées précédemment, il est évident que de tels effets sont à prendre en compte. Cependant, il est tout aussi évident que ces effets ne peuvent pas être aisément réduits à un mécanisme ou à un résultat spécifique. Par exemple, les effets de l'estradiol ne se laissent pas simplement catégoriser comme « antinociceptifs » ou « pronociceptifs ». Il est également envisageable que d'autres facteurs liés au sexe puissent influencer de manière indirecte les résultats des études sur la nociception et la douleur. Par conséquent, il est probable que les effets de chaque hormone gonadique sur la douleur doivent être évalués de manière spécifique et qualitative. Dans la partie suivante, nous allons approfondir notre compréhension des mécanismes de la douleur, en mettant l'accent sur le rôle des "canaux TRP," des protéines qui jouent un rôle central dans ces processus physiologiques, et examinerons comment les hormones sexuelles interagissent avec eux.

### 3- LES CANAUX TRP

L'un des principaux types de récepteurs de la douleur sont les canaux TRP, dont le nom provient de l'expression anglaise "Transient Receptor Potential channels". Il existe une accumulation de données concernant l'impact des hormones sexuelles sur ces canaux, notamment sur TRPV1, TRPA1 et TRPM8, qui jouent un rôle crucial dans l'excitabilité et la sensibilisation des nocicepteurs associés à des affections telles que la migraine et d'autres syndromes de douleur chronique. Les preuves recueillies suggèrent que la régulation de ces canaux peut varier entre les sexes, en partie sous l'influence des hormones sexuelles. Cette observation ouvre de nouvelles perspectives pour la compréhension de la migraine et le développement de traitements, en explorant la modulation de l'expression et de l'activité des canaux TRP par les hormones gonadiques (83)(69).

#### **Description des canaux TRP**

La pertinence physiologique des canaux TRP a récemment été mise en lumière suite à l'attribution du prix Nobel de médecine au professeur David Julius et à Ardem Patapoutian pour leurs découvertes relatives à ces récepteurs thermiques et mécaniques. Ces canaux sont

largement distribués dans divers types de cellules, se trouvant principalement au niveau de la membrane plasmique et parfois dans les membranes de certains organites intracellulaires. Leur expression est particulièrement notable au sein des neurones sensoriels primaires, notamment dans les ganglions de la racine dorsale et du trijumeau. Ils jouent un rôle essentiel dans la capacité de l'organisme à intégrer les informations provenant du monde extérieur et à détecter les caractéristiques de l'environnement. En conséquence, ils interviennent dans diverses fonctions sensorielles.

Cette famille de protéines est constituée de plus de 50 canaux et est divisée chez les mammifères en six sous-familles en fonction des similitudes structurelles. Il s'agit de la famille canonique (TRPC), de la famille vanilloïde (TRPV), de la famille ankyrine (TRPA), de la famille mélastatine (TRPM), de la famille polykystique (TRPP) et de la famille mucopolipine (TRPML).

Du point de vue structurel, les canaux TRP se présentent sous la forme de protéines membranaires tétramériques. Chacune de leurs sous-unités monomériques se compose de six domaines transmembranaires, de domaines C- et N-cytosoliques, d'une région poreuse aqueuse définie par les segments S5 et S6, ainsi que d'une boucle de connexion. Les terminaisons C et N arborent des domaines fonctionnels spécifiques, variant en fonction de la sous-famille. L'arrangement des quatre sous-unités autour d'un pore aqueux central est crucial pour l'organisation de la voie de perméabilité. Tous les canaux TRP sont perméables aux cations. Leur caractère polymodal leur permet de réagir à une vaste gamme de signaux, qu'ils soient intra ou extra cellulaires. Ces signaux peuvent prendre la forme de stimuli chimiques ou physiques, comme les variations de température, de pH, et d'osmolarité, ainsi que des stimulations mécaniques, thermiques, des composés endogènes, des molécules inflammatoires et des produits naturels. Certains de ces composés ont été essentiels pour la découverte de canaux spécifiques et constituent des outils précieux lors d'expériences, comme l'exemple du TRPM8 réagissant au menthol ou du TRPV1 à la capsaïcine (69)(83)(88).

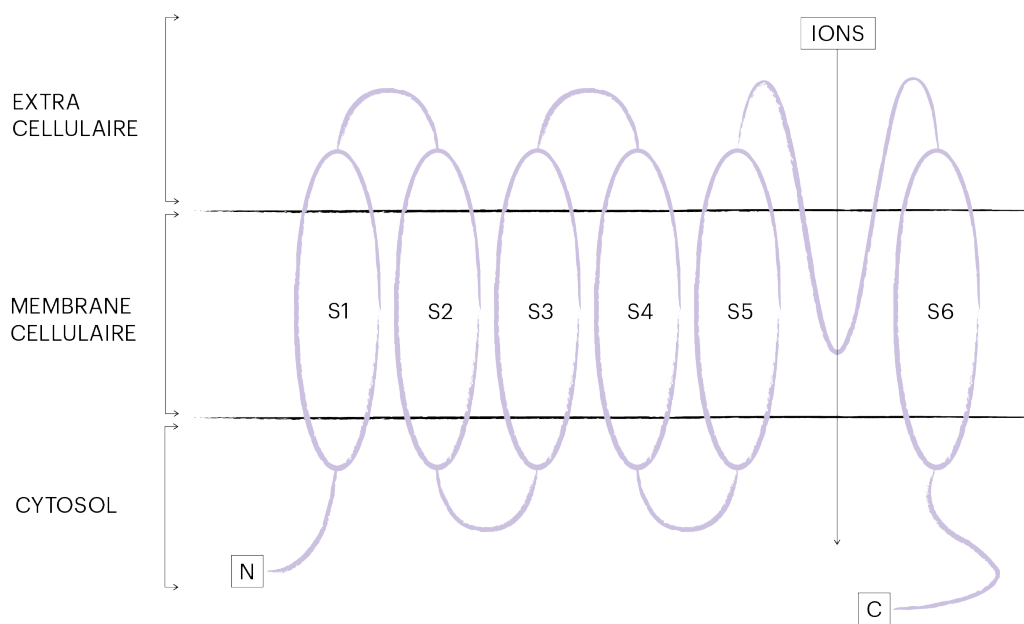


Figure 18 : Structure des canaux TRP

### **Canaux TRP et migraine**

L'élargissement de notre compréhension des canaux TRP a donné naissance à l'hypothèse de leur implication dans la physiologie de la migraine. En effet, plusieurs caractéristiques de cette famille de molécules renforcent ce postulat. Pour commencer, cette idée repose sur la localisation de ces canaux, qui se trouvent en abondance dans le système trigéminal. Parmi eux, les canaux TRPA1, TRPV1 et TRPM8, fortement impliqués dans la perception de la chaleur, sont exprimés dans les neurones afférents primaires du trijumeau et des ganglions de la racine dorsale. La présence de ces récepteurs dans le circuit méningé, qui maintient normalement une température constante, suggère qu'ils remplissent d'autres fonctions en plus de la thermosensation. De plus, il s'avère que certains agents chimiques, tels que la fumée de cigarette, l'ammoniac, le formaldéhyde et le chlore, qui activent les TRPA1, sont susceptibles de déclencher des crises de migraine. Par ailleurs, des études ont montré que la stimulation de la plupart des canaux TRP, en raison de leur perméabilité au calcium, favorise la libération de peptides pro-inflammatoires, dont l' $\alpha$ CGRP, contribuant ainsi au déclenchement de douleurs, comme celles de la migraine. Enfin, à l'instar de la migraine, les canaux TRP semblent

être régulés de manière différentielle par les hormones sexuelles masculines et féminines. Dans l'ensemble, ces études indiquent que les TRP pourraient jouer un rôle essentiel dans la migraine et suggèrent qu'ils pourraient être des acteurs clés de sa physiologie.

Le tableau suivant met en lumière les raisons pour lesquelles il est intéressant de s'intéresser aux TRP channels dans le cadre de la migraine. Plusieurs études ont en effet révélé de nombreux points en commun entre la maladie et ces canaux (69)(83).

*Tableau 8 : Points communs entre les canaux TRP et la migraine (83)*

	LOCALISATION	SENSIBILITÉ AUX DÉCLENCHEURS DE LA MIGRAINE	DIMORPHISME
<b>TRPA1 et TRPV1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRPA1 et TRPV1 sont exprimés dans ~6-20 % et 50 % des <b>afférences trigéminales</b></li> <li>- Pratiquement toutes les fibres avec TRPA1 coexpriment TRPV1</li> <li>- Un grand nombre de ces fibres contiennent le neuropeptide <b>αCGRP</b>.</li> <li>- Dans ces neurones, la stimulation de TRPA1/TRPV1 provoque la libération vésiculaire d'αCGRP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRPA1 et TRPV1 ont un rôle dans la réception aux stimuli physiques environnementaux (<b>froid et chaleur extrêmes</b>) et aux agents externes (huile de moutarde, capsaïcine, isothiocyanate d'allyle, acroléine, formaldéhyde, <b>fumée de cigarette</b>) capables d'induire des douleurs liées à la migraine chez les personnes sensibles</li> <li>- Une mutation du gène TRPA1 entraîne des douleurs débilitantes post-<b>jeûne</b> ou post-<b>stress physique</b>.</li> <li>- TRPA1 est essentiel pour les effets pro-nociceptifs des ROS et des donneurs de <b>NO</b> dans des modèles précliniques de migraine et joue un rôle crucial sur la vasodilatation induite par le <b>NO</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les femmes expriment un plus grand nombre de gènes différentiellement régulés dans les fibres contenant TRPA1 que les hommes</li> <li>- Ces différences cellulaires entre mâles et femelles peuvent être exacerbées après une stimulation répétée ou forte de TRPA1 périphérique qui favorise la surexpression de TRPA1 dépendante de l'activité dans des modèles précliniques de douleur, y compris la migraine.</li> </ul>
<b>TRPM8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRPM8 est exprimé dans ~10-13 % des neurones du <b>trijumeau</b>, un sous-ensemble de neurones principalement dépourvus de canaux TRPA1/TRPV1 chez les animaux de laboratoire et les humains.</li> <li>- Parmi les neurones trigéminaux TRPM8+, on a constaté que jusqu'à 26% exprimaient l'<b>αCGRP</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des actions pro-nociceptives de l'activité TRPM8 ont également été proposées pendant la migraine chronique sur la base du seuil de douleur au <b>froid</b> inférieur manifesté par une partie des patients migraineux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'expression de TRPM8 présente un <b>net dimorphisme sexuel</b> : il est fortement exprimé dans les tissus masculins tels que la prostate ou les testicules</li> <li>- Des études génétiques ont révélé des tendances à un <b>risque accru de migraine chez les femmes porteuses du SNP TRPM8 rs17862920[T]</b></li> <li>- Plusieurs études génétiques chez l'Homme associent la présence de <b>SNP affectant le gène TRPM8 à la susceptibilité à la migraine</b></li> </ul>
<b>TRPV4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRPV4 est exprimé dans les <b>ganglions trigéminés</b></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRPV4 présente une <b>expression significativement plus élevée chez les souris femelles</b> que chez les souris mâles.</li> </ul>
<b>TRPV3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRPV3 est très fonctionnel dans les <b>fibres trigéminales</b> des méninges de souris</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRPV3 module la production de <b>NO</b> dans la peau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TRPV3 est présent <b>en particulier chez les femelles</b></li> <li>- TRPV3 est sensible au sulfate de prégnénone</li> </ul>

Par ailleurs, en explorant le génome, des recherches se sont penchées sur les variations génétiques de ces canaux, renforçant ainsi leur lien avec la migraine. Des études ont examiné les SNP (Single Nucleotide Polymorphism) de gènes codant pour certains TRP channels.

- Une étude pangénomique, connue sous le nom de "Genome-wide Association Study" (GWAS), a révélé trois SNP associés à la migraine, dont un est situé sur le récepteur TRMP8 (rs10166942). Ces trois SNP ont montré une association significative à l'échelle du génome avec la migraine courante dans la population étudiée. De plus, l'association de rs10166942 pourrait être plus prononcée chez les femmes, ce qui pourrait être lié à la prévalence plus élevée de la migraine chez les femmes, bien que cela ne l'explique pas entièrement. En outre, cette étude a identifié un nouveau locus (TRPM8) explicitement impliqué dans une voie associée à la douleur. Étant donné que l'étude n'a pas distingué entre les migraines avec ou sans aura, les résultats suggèrent une pathophysiologie commune entre les différents types de migraines courantes (89).
- Une étude espagnole a également identifié des SNP dans les gènes TRP qui pourraient augmenter la susceptibilité génétique à la migraine. Dans leur échantillon de découverte, 19 SNP situés dans dix gènes TRP ont montré une association nominale avec la migraine sans aura, la migraine avec aura ou la migraine en général. Dans l'échantillon de réplication, cette association nominale a été confirmée pour TRPV3 (rs7217270) dans le cas de la migraine avec aura, et pour TRPV1 (rs222741) dans le groupe souffrant de migraine dans son ensemble. Ces résultats suggèrent ainsi que les membres de la sous-famille des récepteurs vanilloïdes TRPV peuvent contribuer à la susceptibilité génétique à la migraine (90).

Ainsi, plusieurs canaux ont été identifiés comme des cibles potentielles pour le traitement de la migraine. Parmi les canaux mécano sensibles, les canaux TRP ont été particulièrement étudiés. Les recherches se sont concentrées sur les sous-types TRPV1, TRPV4, TRPA1, TRPM3, TRPM8, TRPC4 et TRPC5, mais les preuves les plus solides concernent les canaux TRPV1. Pour ces canaux, les preuves sont issues d'études menées in vitro et in vivo, y compris une étude sur des tissus humains, ainsi que d'un essai clinique qui n'a pas fourni de conclusions définitives sur l'efficacité des récepteurs TRPV1 en tant que cible pour les médicaments contre la migraine. Malgré l'échec de l'essai clinique antérieur sur les antagonistes du TRPV1 pour le traitement de la migraine, le rôle de celui-ci dans l'activation des nocicepteurs méningés



demeure évident. Ainsi, il est envisageable que d'autres approches thérapeutiques puissent être efficaces. Par exemple, l'administration intranasale de l'agoniste TRPV1 a démontré son efficacité chez l'homme, probablement en induisant une désensibilisation des nocicepteurs. Cette observation constitue ainsi une validation du concept selon lequel les thérapies ciblant le TRPV1, telles que les agonistes, pourraient être bénéfiques dans le traitement de la migraine (91)(92)(93).

### **Canaux TRP et hormones sexuelles**

Si certains membres de la grande famille des canaux TRP semblent jouer un rôle dans la physiologie de la migraine, il est intéressant d'étudier comment les hormones sexuelles pourraient influencer ces canaux, tout comme le montre le fort dimorphisme sexuel chez les patients atteints de cette maladie. Le cholestérol a été décrit comme un modulateur de certains canaux TRP, impliqué dans la potentialisation ou la réduction de leur activité. Or, les stéroïdes, des composés dérivés du métabolisme du cholestérol, ont été associés à une régulation transcriptionnelle de l'expression des thermoTRP. Plusieurs études ont par ailleurs fait état d'une régulation transcriptionnelle de l'expression des canaux TRP. Plus précisément, ils peuvent activer et/ou moduler directement ces canaux. Les prochains paragraphes exploreront l'accumulation des études faisant le lien entre les œstrogènes, la progestérone et la testostérone d'une part, et les canaux TRP de l'autre (83).

En ce qui concerne les œstrogènes, il est intéressant de noter que les régions exprimant les canaux TRP peuvent être influencées par les hormones sexuelles. C'est particulièrement le cas des canaux TRPV1, qui se trouvent non seulement dans les régions cérébrales sensibles aux hormones sexuelles, comme par exemple l'insula ou encore le precuneus (localisation mise en exergue grâce à l'étude d'imagerie « Her versus his migraine » (94), mais également dans les neurones sensoriels en coexistant avec les récepteurs aux œstrogènes (ER $\alpha$ , ER $\beta$  et GPR30). Cette co-expression dans les canaux TRP suggère la possibilité d'une possible modulation de l'induction du message douloureux par les œstrogènes. Plusieurs études portant sur les effets des hormones stéroïdiennes sur les courants induits par la capsaïcine dans les nocicepteurs de rongeurs ont révélé que le 17 $\beta$ -estradiol amplifiait considérablement les réponses à la capsaïcine. Chez les femelles rongeurs, le seuil de réponse nociceptive à l'injection de capsaïcine a également été significativement réduit. En revanche, il convient de noter que cette sensibilisation nociceptive n'a pas été observée chez les souris knock-out TRPV1,

suggérant un lien entre la sensibilisation des nocicepteurs aux œstrogènes et la présence de TRPV1 in vivo.

Les mécanismes sous-jacents à la sensibilisation du TRPV1 provoquée par le 17 $\beta$ -estradiol semblent impliquer à la fois une régulation génomique de l'expression du canal et une modulation fonctionnelle. Au niveau génomique, les œstrogènes semblent indirectement influencer l'expression de TRPV1 dans les nocicepteurs. À l'inverse, une réduction de l'expression de TRPV1 a été signalée dans les lignées dépourvues de récepteurs ER $\alpha$  et ER $\beta$ . En plus de ces effets à long terme, plusieurs études ont fourni des preuves de la modulation ou de l'impact direct du 17 $\beta$ -estradiol sur le TRPV1, en se basant sur des réponses rapides induites par les œstrogènes. Par exemple, une étude in vivo sur des rongeurs a observé un effet rapide du 17 $\beta$ -estradiol sur la sensibilité à la capsaïcine (69).

La progestérone, en association avec l'estradiol, régule le cycle œstral chez les rongeurs et le cycle menstruel chez les humains. Plusieurs études ont suggéré un lien entre la progestérone et l'effet analgésique, car les effets présumés de cette hormone sur l'expression et la modulation fonctionnelle des thermoTRPs indiquent principalement un rôle inhibiteur. Par exemple, la progestérone a montré la capacité de réduire l'expression de TRPV4 dans les neurones sensoriels et de favoriser la régulation descendante de TRPV1 dans les nocicepteurs. De plus, la progestérone agit directement comme agoniste sur les canaux TRPM3 et semble réguler les canaux TRPC3. Cependant, ces résultats sont en contradiction avec d'autres études qui n'ont pas observé d'impact de cette hormone sur la nociception. Comme c'est le cas pour les œstrogènes, il est plausible que les effets nociceptifs dépendent de la concentration, et d'autres recherches sont nécessaires pour une compréhension complète du rôle potentiel de la modulation de la progestérone dans l'excitabilité des nocicepteurs lors des crises de migraine (69).

La prévalence plus basse de la migraine chronique chez les hommes, l'intensité moins élevée et la durée plus courte des symptômes douloureux par rapport aux femmes, suggèrent une influence potentielle de la testostérone. Une étude menée avec des patients souffrant d'hypogonadisme ayant reçu un traitement à base de testostérone a montré une réduction de la douleur et une amélioration de la qualité de vie. En ce qui concerne les canaux TRP, plusieurs études ont indiqué que la testostérone peut activer TRPM8, réduire l'expression de TRPV1 et jouer un rôle significatif dans la sensibilisation de TRPV1 dans la douleur

inflammatoire chronique. Néanmoins, des recherches indiquent que la présence de testostérone est essentielle pour susciter une légère réaction à la douleur : selon ces études, des niveaux bas de testostérone sont associés à un niveau élevé d'inconfort, d'anxiété et de douleur en réaction à des stimuli thermiques nocifs. Ces résultats confirment l'importance des hormones dans la modulation de l'activité des canaux TRP, mais les mécanismes précis, en particulier les effets à différentes concentrations, demandent encore à être élucidés (69).

Ainsi, nous constatons qu'un nombre croissant de recherches suggèrent la modulation fonctionnelle de ces récepteurs par les hormones sexuelles, ce qui pourrait contribuer à la prévalence différente selon le sexe dans le cadre de douleurs chroniques telles que la migraine. La modulation des thermoTRP par les hormones sexuelles ouvre de nouvelles voies pour comprendre le dimorphisme sexuel dans la douleur chronique, ainsi que pour développer des médicaments analgésiques plus personnalisés.

## II.D- LIEN ENTRE LES HORMONES SEXUELLES ET LA DOULEUR MIGRAINEUSE

### 1- PISTES DE REFLEXION CONCERNANT LA MIGRAINE EN GÉNÉRAL

Après avoir établi que les hormones sexuelles jouent un rôle dans la modulation de la douleur en fonction du sexe, explorons plus en détail le sujet central de cette thèse, à savoir l'impact des hormones, en particulier les œstrogènes, sur la douleur migraineuse.

#### **L'importance des récepteurs aux œstrogènes**

Comme cela a été le cas pour les canaux TRP, il est pertinent de considérer le rôle potentiel des œstrogènes dans le circuit de la douleur migraineuse, en raison de leur localisation ainsi que celles de leurs récepteurs dans des régions du cerveau et du système trigéminovasculaire. Les stéroïdes ovariens ont la capacité de franchir la barrière hémato-encéphalique en raison de leur caractère lipophile et de leur faible poids moléculaire. En outre, plusieurs enzymes impliquées dans la production de stéroïdes ont été identifiées dans le cerveau humain, suggérant que ces hormones peuvent également être synthétisées dans le système nerveux central. Les récepteurs des œstrogènes se trouvent principalement dans des régions telles que le gris périaqueducal (dans le tronc cérébral), le thalamus et l'amygdale, qui sont cruciaux pour la perception de la douleur. Plus précisément, la forme nucléaire de ERalpha est présente dans

de grands neurones, tandis que la forme cytoplasmique d'ERalpha se retrouve dans les neurones plus petits, y compris les nocicepteurs contenant du CGRP. Chez la souris, ERbeta est localisé dans les neurones inhibiteurs du cortex cérébral, ce qui le positionne pour réguler les variations de l'excitabilité corticale et la modulation des seuils de dépression qui surviennent au cours du cycle menstruel. Par ailleurs, les fluctuations cycliques des hormones gonadiques peuvent altérer la densité des récepteurs d'œstrogènes et influencer directement les fonctions neuronales, gliales et astrocytaires dans l'ensemble du cerveau (95)(71)(92)(97).

Les hormones stéroïdes et plus précisément les œstrogènes régulent donc de nombreuses étapes de la physiologie de la migraine, et cela par le biais de deux mécanismes principaux, à savoir une voie rapide non génomique ou une plus prompte ne nécessitant pas de transcription (71)(96).

### **Effets centraux des œstrogènes**

Les œstrogènes et la progestérone exercent divers effets sur de nombreuses parties du cerveau. Ces effets sont complexes et en constante évolution, et les données issues de la recherche scientifique, biologique, expérimentale et clinique ne cessent de s'accumuler. Ces stéroïdes, dont les récepteurs spécifiques peuvent être présents dans le système nerveux central, agissent à travers différents mécanismes : une voie génomique à d'action longue ou une action plus rapide via des récepteurs membranaires. En ce qui concerne l'excitabilité neuronale, l'estradiol et la progestérone semblent avoir des effets opposés, l'estradiol serait excitateur tandis que la progestérone serait inhibitrice. Ainsi, la régulation par les hormones sexuelles de l'équilibre entre l'activité neuronale excitatrice et inhibitrice semble jouer un rôle dans la modulation de la susceptibilité clinique à la migraine.

Bien que nos connaissances sur les récepteurs et les mécanismes sous-jacents demeurent incomplètes, les études ont réussi à identifier trois mécanismes par lesquels les œstrogènes peuvent moduler leurs effets centraux de manière non génomique :

- Tout d'abord, ils pourraient influencer le couplage entre un récepteur et son premier messager, comme c'est le cas avec le désaccouplement des récepteurs opioïdes et du GABA-B de leurs systèmes effecteurs. Ce désaccouplement est alors associé à une augmentation de l'excitabilité neuronale.

- En outre, une étude a montré que les œstrogènes induiraient une excitation neuronale dans des conditions physiologiques, qui se transformerait en une réduction de l'excitabilité neuronale après occlusion artérielle. Ces résultats soulignent ainsi l'importance d'une approche neurovasculaire intégrée lors de l'étude du rôle potentiel des stéroïdes sexuels féminins dans la pathophysiologie de la migraine.
- Enfin, les effets excitateurs de l'estradiol ont été observés dans plusieurs zones du cerveau, telles que le néocortex, l'hippocampe et le cervelet, où sa liaison à ses récepteurs membranaires spécifiques entraîne une diminution des seuils de déclenchement et une augmentation des taux de décharge au repos des neurones grâce à une augmentation de l'activité des récepteurs NMDA au glutamate (71)(98).

Les mécanismes liés à la voie génomique sont encore mal compris, et la fonction des récepteurs intracellulaires au sein du système nerveux central n'a pas encore été suffisamment élucidée. Il est fréquent que ces récepteurs se trouvent à proximité les uns des autres, et la présence d'œstrogènes peut être nécessaire pour l'expression des récepteurs à la progestérone. L'entrelacement complexe des voies hormonales, bien que nos connaissances demeurent limitées, nous indique que les récepteurs nucléaires sont impliqués dans la libération et la synthèse de divers neurotransmetteurs et hormones jouant un rôle essentiel dans la physiologie de la migraine.

Effets sur le glutamate : le  $17\beta$ -estradiol semble augmenter les réponses excitatrices médiées par les récepteurs NMDA au glutamate dans l'hippocampe, tandis que la progestérone peut réduire le nombre de ces mêmes récepteurs dans le cortex frontal, bien que cette influence ne soit pas observée dans d'autres régions cérébrales (71).

Effets sur le GABA : des études chez le rat ont montré que l'estradiol peut réduire l'inhibition en diminuant le nombre de récepteurs au GABA au niveau des synapses. De plus, les œstrogènes influencent une étape cruciale de la synthèse du GABA en réduisant l'activité de l'acide glutamique décarboxylase (98).

Effets sur la sérotonine : La sérotonine, un neurotransmetteur présent dans le système nerveux central, joue un rôle essentiel dans de nombreux mécanismes, notamment la régulation de la douleur. Bien que son mode d'action précis suscite encore des débats, son

influence dans la physiologie de la migraine est indéniable, et il existe un lien substantiel entre la sérotonine et les hormones sexuelles. De récentes données neuropharmacologiques provenant d'un modèle de ménopause chirurgicale chez des primates suggèrent clairement une corrélation positive entre les œstrogènes et la synthèse de la sérotonine. De plus, des observations ont montré que les neurones sérotoninergiques dans le noyau dorsal du raphé sont plus actifs chez les rats mâles que chez les rats femelles. Plus récemment, il a été observé que les œstrogènes régulent la transmission sérotoninergique en stimulant l'expression de la tryptophane hydroxylase et en réduisant l'expression du transporteur de recapture de la sérotonine (71).

Effets sur le monoxyde d'azote : Le monoxyde d'azote (NO) est produit à partir de la L-arginine grâce à l'enzyme oxyde nitrique synthase (NOS) présente dans l'endothélium vasculaire, les poumons et les neurones. Il a un puissant effet vasodilatateur et joue un rôle essentiel dans la régulation du débit sanguin local et de la pression artérielle, ce qui en fait un acteur clé dans le mécanisme de la migraine. Au niveau central, on pense que le NO peut influencer de manière différenciée les fibres afférentes situées dans les couches superficielles du noyau trigéminal caudal chez le rat. De plus, des observations ont révélé que le 17 $\beta$ -estradiol modifie l'expression de ces médiateurs au niveau basal (71).

Effets sur l'endorphine : cette substance agit comme un neuromodulateur local de la douleur, présente à la fois dans le système nerveux périphérique et central. Il a été observé que la diminution des endorphines A dans le liquide céphalorachidien est inversement proportionnelle à l'augmentation des niveaux d'œstrogènes, et cette diminution est fortement liée à l'aggravation de la fréquence et de l'intensité des maux de tête (71).

### **Effets vasculaires des œstrogènes**

Les hormones stéroïdiennes ont la capacité d'exercer des effets régulateurs vasculaires, en plus de leurs actions centrales. Les stéroïdes féminins, en particulier, sont reconnus pour leur rôle protecteur dans le domaine cardiovasculaire, et l'un de leurs principaux mécanismes d'action consiste à inhiber le tonus vasculaire. De nombreuses preuves convergent vers l'idée que les œstrogènes induisent une vasorelaxation marquée dans divers lits vasculaires, y compris chez les humains. Ces effets sont rapportés comme étant le résultat de mécanismes génomiques ou non, qui agissent sur la production de molécules vasodilatatrices telles que le

monoxyde d'azote, ainsi que sur les concentrations de CGRP, de noradrénaline ou de sérotonine. Ils peuvent également influencer l'expression des récepteurs de ces médiateurs ou l'activation des canaux ioniques.

Effets sur le CGRP : Le CGRP, peptide essentiel dans le déclenchement de la migraine, est stocké dans les terminaisons nerveuses qui entourent la plupart des vaisseaux sanguins. Sa libération provoque une vasodilatation. Les recherches récentes documentent de mieux en mieux la modulation de ce peptide par les hormones stéroïdes sexuelles, et dans l'ensemble, les résultats indiquent une corrélation positive entre les taux sanguins de CGRP et d'œstrogènes.

Chez le rat, par exemple, on a observé que les taux de CGRP dans le sang diminuent après une ovariectomie et reviennent à la normale suite à un traitement à base de  $17\beta$ -estradiol. On observe également chez ces rongeurs une augmentation des niveaux d'ARNm des récepteurs du CGRP et des sites de liaison du CGRP au cours de la gestation.

Ces constatations concordent avec celles faites chez les humains, où les taux de CGRP s'avèrent plus élevés chez les femmes en âge de procréer que chez les hommes. L'influence des stéroïdes ovariens sur le CGRP a également été démontrée, et cela tout au long des différentes étapes de la vie reproductive. Par exemple, les taux plasmatiques de CGRP chez les femmes en bonne santé augmenteraient pendant la grossesse, pour ensuite diminuer après l'accouchement. Par ailleurs, les données issues d'une étude sur les effets du statut ménopausique et, entre autres, le CGRP, ont révélé que les niveaux moyens circulant étaient plus élevés chez les femmes ménopausées soumises à un THS. De plus, l'utilisation de contraceptifs oraux, qui apportent des hormones exogènes, a également révélé des taux sanguins de CGRP plus élevés chez les femmes prenant des contraceptifs oraux.

Dans l'ensemble, ces découvertes suggèrent que les hormones stéroïdes sexuelles féminines influent sur le CGRP et ses récepteurs à la fois dans les systèmes nerveux central et périphérique, ainsi que dans les vaisseaux sanguins. Plus précisément, elles suggèrent une prévalence accrue de la migraine chez les individus présentant des niveaux élevés d'œstrogènes. Cependant, bien que la plupart des études montrent une corrélation positive entre les taux plasmatiques de CGRP et ceux de  $17\beta$ -estradiol, quelques-unes suggèrent une corrélation inverse. En outre, des recherches supplémentaires sur les effets du retrait des œstrogènes et sur les niveaux de CGRP sont nécessaires pour parvenir à une conclusion

définitive sur la relation entre les stéroïdes sexuels féminins et les niveaux de CGRP (71)(99)(100).

Effets sur la sérotonine : La sérotonine, agissant comme neurotransmetteur à la fois dans le système nerveux central et périphérique, exerce des effets complexes sur le système cardiovasculaire en influençant la tension, la vasodilatation et le rythme cardiaque. En raison de ces capacités, elle est considérée comme un élément central dans la migraine, car elle joue un rôle à plusieurs niveaux dans la pathogenèse de cette maladie. Un indice indirect de son rôle est d'ailleurs fourni par l'efficacité des triptans, qui sont des agonistes des récepteurs à la sérotonine. Des études animales convergent vers le constat d'une action contractile des œstrogènes : que ce soit dans des études portant sur l'artère isolée du porc, l'aorte isolée du rat, ou encore l'artère coronaire et l'aorte thoracique du lapin, les réponses contractiles à la sérotonine diminuent après exposition au  $17\beta$ -estradiol. Ces effets des hormones stéroïdes féminines semblent, au moins en partie, être médiés par une influence directe sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux, et ne dépendent pas uniquement de la fonction de l'endothélium. Ceci souligne une fois de plus que les hormones stéroïdes féminines peuvent moduler la synthèse et les réponses à la sérotonine à la fois au niveau central et vasculaire (71)(99).

Effets sur le monoxyde d'azote : Le monoxyde d'azote est une molécule de signalisation cellulaire essentielle qui joue un rôle significatif dans les changements vasculaires associés aux migraines. Le  $17\beta$ -estradiol peut stimuler la libération de NO et ainsi avoir un impact direct sur le système vasculaire. À ce propos, les récepteurs des œstrogènes sont capables d'augmenter l'activité de la NO synthase dans les cellules endothéliales. Par ailleurs, une étude menée sur 60 femmes a mis en évidence une activation accrue d'une voie impliquant le NO chez les femmes ayant des antécédents de migraines menstruelles, en particulier pendant la phase lutéale, par rapport aux femmes souffrant de migraines non liées au cycle menstruel et aux femmes sans migraines. D'autres études ont mis en lumière le fait que la liaison des hormones sexuelles à leurs récepteurs intracellulaires pouvait déclencher des réponses génomiques lentes qui favorisent la croissance des cellules endothéliales tout en inhibant la prolifération des muscles lisses. Parallèlement, des réponses plus rapides liées à la liaison à des récepteurs plasmiques pourraient stimuler les mécanismes de relaxation vasculaire dépendants de



l'endothélium. En résumé, ces résultats suggèrent une interaction positive entre les hormones stéroïdes sexuelles et le NO, ce qui pourrait augmenter la susceptibilité à la migraine (71).

Effets sur la noradrénaline : La noradrénaline joue un rôle fondamental dans la régulation de diverses réponses physiologiques, principalement en influençant les adrénoccepteurs. Cette activité suggère que la noradrénaline peut être impliquée dans les mécanismes vasculaires liés à la migraine. Par exemple, l'activation des adrénoccepteurs participe partiellement à la constriction de la carotide externe, et il est notable que l'ergotamine et la dihydroergotamine affichent une forte affinité pour ces mêmes récepteurs. De plus, les hormones stéroïdes féminines ont une série d'effets, parfois contradictoires, sur les vaisseaux sanguins, ce qui peut contribuer à la pathogenèse de la migraine. Selon le type de vaisseau sanguin étudié, ces hormones peuvent soit renforcer, soit atténuer la vasoconstriction provoquée par les agonistes des récepteurs adrénérgiques. Par exemple, une étude a révélé des variations du débit sanguin dans l'avant-bras en réponse à l'administration de noradrénaline, avec des réactions plus marquées chez les hommes que chez les femmes (71).

Effets sur la prostaglandine : Les œstrogènes et la progestérone ont un impact sur la production locale de prostaglandines dans l'utérus, ce qui entraîne des contractions utérines. En dehors du système reproducteur, les œstrogènes ont la capacité de réguler la synthèse des prostaglandines, ce qui a une influence indirecte sur la physiopathologie de la migraine. Cependant, le rôle précis des prostaglandines dans le déclenchement de la migraine demeure encore à définir (101).

Ainsi, les nombreux facteurs observés dans les études suggèrent une relation complexe entre les hormones stéroïdes sexuelles féminines et l'apparition de la migraine. Il est évident que l'application des résultats de la recherche fondamentale à la situation clinique présente certaines limites méthodologiques. Cependant, il semble que les œstrogènes, en augmentant l'excitabilité neuronale et la vasodilatation, favorisent une prédisposition accrue à la migraine. Étant donné que la physiopathologie de la migraine n'a pas encore été entièrement élucidée, les modèles expérimentaux utilisés dans la recherche se limitent à quelques symptômes observés en situation clinique, se concentrant principalement sur les aspects neuronaux ou vasculaires. Par conséquent, ces modèles expérimentaux ne reproduisent pas tous les aspects d'une véritable crise de migraine. En conséquence, les paramètres obtenus par ces études ne

s'appliquent pas nécessairement à une crise de migraine réelle. À ce jour, il n'existe pas de marqueur neuronal, humoral ou biochimique unique pour la migraine.

## 2- LES THÉORIES CONCERNANT LA MIGRAINE CATAMÉNALE

### **Hypothèse du retrait des œstrogènes**

Pour appeler, la migraine cataméniale regroupe les crises survenant chez les femmes pendant la menstruation, qu'elles soient isolées (migraine menstruelle pure) ou associées à d'autres moments du cycle (migraines menstruelles). Cette catégorie de céphalées migraineuses est la plus étroitement liée aux variations du cycle hormonal féminin.

En 1972, Somerville et ses collègues ont formulé l'hypothèse du "retrait des œstrogènes". Selon cette théorie, les migraines chez les femmes pourraient être déclenchées par une chute rapide des niveaux d'œstrogènes, notamment à la fin de la phase prémenstruelle du cycle menstruel. Cette idée repose sur le concept que ces variations hormonales peuvent influencer la circulation sanguine cérébrale et déclencher des migraines. Leur recherche suggère que la diminution des œstrogènes pourrait accroître la sensibilité aux prostaglandines et déclencher la libération de neuropeptides tels que le CGRP, la substance P et les neurokinines, entraînant ainsi une inflammation neurogène. Cette réponse physiologique provoque des changements dans le réseau capillaire de la dure-mère, des déséquilibres dans les taux de calcium et de magnésium, ainsi que des perturbations dans les niveaux de sérotonine et de dopamine.

Depuis lors, plusieurs études plus étendues ont confirmé cette hypothèse, et des informations supplémentaires ont été obtenues en explorant les schémas hormonaux menstruels chez les femmes migraineuses ou en comparant les niveaux et les schémas hormonaux entre les femmes ayant des antécédents de migraine et des témoins (15)(99)(100)(102)(103).

### **Études menées**

Des recherches plus récentes confirment cette idée qu'une chute d'œstrogènes peut déclencher une migraine, et cela d'autant plus que la chute est précédée d'une phase de taux élevés d'œstrogènes, comme dans la phase lutéale du cycle menstruel. Parmi le panel d'études menées, deux ont obtenu des résultats particulièrement significatifs :

L'étude SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) tout d'abord, est une étude épidémiologique longitudinale américaine menée sur plusieurs sites, ayant pour objectif d'analyser la santé des femmes à un stade intermédiaire de leur vie. Cette recherche explore les changements physiologiques, biologiques, psychologiques et sociaux qui se produisent pendant cette période de transition. SWAN est une étude active, impliquant la participation continue des chercheurs et des sujets d'étude. L'objectif fondamental de la recherche SWAN est d'aider les scientifiques, les professionnels de la santé et les femmes elles-mêmes à mieux comprendre l'impact des expériences vécues pendant la quarantaine sur la santé et la qualité de vie tout au long du processus de vieillissement (104).

Les données épidémiologiques issues de cette étude ont permis en 2016 de comparer les taux quotidiens d'hormones sexuelles et les taux de changement entre les femmes ayant des antécédents de migraine et les témoins en examinant les concentrations urinaires quotidiennes d'œstrogènes, de progestérone, d'hormone lutéinisante et d'hormone folliculostimulante au cours du cycle menstruel chez les femmes. L'échantillon de l'étude comprenait 114 femmes avec des antécédents de migraine et 223 témoins. Les résultats de l'analyse ont révélé que les femmes ayant des antécédents de migraine présentaient un taux de déclin des œstrogènes 30 % plus rapide que les témoins, en particulier à la fin de la phase lutéale du cycle menstruel. Des analyses secondaires ont montré que cette différence était indépendante du fait que les femmes du groupe migraineux aient ou non souffert de maux de tête au cours du cycle étudié. En conclusion, cette étude indique que les femmes souffrant de migraine se caractérisent par une diminution plus rapide des taux d'œstrogènes en fin de phase lutéale par rapport aux témoins. Ces variations dans le moment et le taux de déclin des œstrogènes avant les règles pourraient servir de marqueurs de la vulnérabilité neuroendocrinienne chez les femmes migraineuses (97)(102).

La même année, l'étude "The influence of migraine and female hormones on capsaicin-induced dermal blood flow," menée en 2016, avait pour objectif d'explorer la répétabilité des changements du flux sanguin dermique (DBF) induits par la capsaïcine, ainsi que les différences entre les sexes, l'impact du cycle menstruel et de la migraine sur ces réponses dépendant du CGRP.

Les augmentations du DBF liées à la CGRP ont été évaluées après l'application de 300 ou 1000 mg de capsaïcine sur l'avant-bras de sujets sains et de patients migraineux. Les résultats ont

montré que chez les hommes en bonne santé, la réponse du DBF n'a pas varié avec le temps et était comparable à celle des hommes migraineux. Chez les femmes en bonne santé, les fluctuations des hormones ovariennes ont influencé les réponses du DBF à la capsaïcine, avec des niveaux plus élevés pendant la menstruation que pendant la phase sécrétoire tardive. Chez les femmes migraineuses, les réponses du DBF étaient plus élevées que chez les sujets sains, et ces réponses étaient constantes indépendamment du cycle menstruel. En conclusion, les auteurs ont avancé que leurs résultats appuient la théorie préexistante selon laquelle le retrait prémenstruel de l'œstradiol influence le système trigéminovasculaire. Ils ont suggéré que cette étude soutient l'idée d'un dysfonctionnement cyclique tant systémique que trigéminovasculaire chez les patientes souffrant de migraines menstruelles, ce qui pourrait augmenter leur vulnérabilité aux migraines lors de leurs menstruations (100)(105).

### **Tentative d'explication du mécanisme**

Ainsi, si les résultats confirment la théorie de la chute des œstrogènes, les mécanismes sous-jacents demeurent incertains. Les récepteurs des œstrogènes sont localisés comme nous l'avons vu plus tôt dans des régions du cerveau impliquées dans le traitement de la douleur. La supposition émise serait que le sevrage en œstrogènes en fin de cycle pourrait augmenter la susceptibilité vasculaire et centrale aux différents acteurs de la physiologie migraineuse.

### 3- INFLUENCE DE LA CONTRACEPTION HORMONALE

En dehors des recherches portant sur l'effet des hormones endogènes sur les migraines, il est intéressant de noter l'influence des stéroïdes sexuels sur cette maladie, notamment en analysant les répercussions de la prise d'une contraception hormonale. Toutes les recherches consacrées à l'influence de la contraception sur la migraine chez les femmes révèlent des conclusions très divergentes, qu'il est difficile de synthétiser, en raison des variations dans l'évaluation des divers contraceptifs adoptés par les femmes au fil de leur vie et des disparités méthodologiques entre ces études.

La contraception oestro-progestative a, tout d'abord, une influence très variable sur la survenue des migraines. L'hypothèse à l'origine d'une potentielle induction des crises par les COEP repose sur le constat que la diminution des niveaux d'œstrogènes en fin de phase lutéale est associée au déclenchement des crises migraineuses, ce qui coïncide avec la période

d'intervalle libre chez les femmes prenant ce type de contraception. Par conséquent, la semaine de pause de la pilule représente une période favorable à l'apparition des migraines en raison de la chute abrupte des taux plasmatiques d'œstrogène. L'International Headache Society (IHS) a d'ailleurs introduit une distinction dans sa classification des céphalées : si l'on considère que la migraine menstruelle pure ou la migraine liée aux règles est associée au sevrage en œstrogènes exogènes, il faut utiliser à la fois les codes A1.1.1 Migraine menstruelle pure sans aura ou A1.1.2 Migraine liée aux règles sans aura et 8.3.3 Céphalées liées au sevrage en œstrogènes. Les critères de diagnostic pour les céphalées liées au retrait des œstrogènes étant les suivants :

- A. Céphalée ou migraine répondant au critère C
- B. Sevrage après prise quotidienne d'œstrogènes exogènes depuis  $\geq 3$  semaines
- C. Lien de causalité démontré par les deux éléments suivants :
  1. La céphalée ou la migraine s'est développée dans les 5 jours après la dernière prise d'œstrogène
  2. La céphalée ou la migraine disparaît dans les 3 jours suivants son début
- D. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

*Figure 19 : Classification des céphalées ou migraines liées au sevrage en œstrogène, d'après l'ICHD-III (14)*

Les résultats des études sur l'impact de la contraception œstroprogestative sur la migraine varient énormément et il semble y avoir une divergence entre les études cliniques dans lesquelles la substitution œstrogénique aggrave les céphalées et certaines études de population relativement petites dans lesquelles aucune augmentation de la prévalence des céphalées n'a été constatée :

- Dans deux études rétrospectives portant sur des femmes souffrant de migraines, entre 24 % et 35 % ont rapporté une aggravation de leurs maux de tête, tandis que 5 % ont constaté une amélioration, et entre 44 % et 65 % n'ont signalé aucun changement lors de la prise de contraceptifs oraux (106)(107).
- Une autre étude prospective a révélé que seuls 3 à 5 % des femmes prenant des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogènes (35 µg) ont développé ou ont subi une aggravation de leurs migraines (108).
- Par ailleurs, dans deux études menées au Pays-Bas et au Danemark, aucune disparité significative n'a été identifiée en ce qui concerne la prévalence de la migraine et des céphalées de tension associée à l'utilisation de contraceptifs oraux. Cependant, cette

étude a relevé une légère tendance vers une moindre prévalence de la migraine parmi les utilisatrices de COEP (109)(110).

- Néanmoins, une étude plus vaste, la Heat-Hunt Study, a été menée pour apporter des réponses plus précises à ces questions. Cette étude transversale a impliqué 2923 femmes norvégiennes souffrant de migraines. Outre le nombre élevé de participantes, cette étude a distingué les patientes en se référant aux critères de l'IHS pour différencier celles souffrant de migraines de celles qui n'en souffrent pas. Cependant, les distinctions entre les différents types de migraines (avec ou sans aura, menstruelles ou non) n'ont pas été poussées. Les résultats de cette étude ont révélé une prévalence plus élevée des céphalées, en particulier des migraines, chez les femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux dans le passé ou en cours. De plus, parmi les utilisatrices actuelles, la prévalence n'a augmenté que chez celles qui ont pris des pilules contenant des œstrogènes (111).

D'autres études ont été menées afin d'approfondir les points de divergence entre les différents types de contraception orale, mettant en évidence plusieurs aspects importants.

Tout d'abord, le schéma de prise des contraceptifs oraux influence l'apparition des migraines, notamment pendant l'intervalle libre de prise des pilules. Comparativement au schéma classique de prise 21/7, celui avec 24 comprimés actifs et 4 placebos semble avoir un effet positif sur l'intensité et la durée des migraines menstruelles. De plus, une étude a révélé des variations moins importantes d'estradiol dans les intervalles libres de 4 jours par rapport à ceux de 7 jours. Adopter un schéma de prise continu, sans intervalle libre, peut également améliorer les symptômes associés à cet intervalle. Une étude menée sur ce type de schéma a mis en évidence une diminution de la fréquence des crises. Bien que de nombreuses recherches aient confirmé l'innocuité de ce schéma, certains effets secondaires tels que des spotting irréguliers peuvent survenir. Ces effets peuvent être limités en interrompant la prise des contraceptifs oraux pendant 7 jours tous les 3 à 4 mois (112).

En ce qui concerne le type d'œstrogènes utilisés, les contraceptifs aux œstrogènes naturels, tels que le 17b-œstradiol ou le valérate d'œstradiol, commencent à gagner en popularité. Ils sont considérés comme ayant un impact potentiellement plus favorable sur le métabolisme glucidique et lipidique, ainsi que sur le risque cardio-vasculaire par rapport à l'éthinylestradiol.

Des études ont montré une réduction de la fréquence, de la durée et de l'intensité des crises migraineuses chez les patientes utilisant des contraceptifs combinant du valérate d'œstradiol et du diénogest. Cependant, ces résultats proviennent d'une étude non randomisée portant sur un petit nombre de patientes, principalement des femmes de plus de 35 ans, malgré la contre-indication théorique des contraceptifs œstro-progestatifs chez les femmes migraineuses de cette tranche d'âge (112).

Concernant l'impact des progestatifs, les résultats des études sont une fois de plus divergents.

- Selon une étude transversale, la nature des progestatifs ne semble pas influencer de manière significative le risque d'aggravation ou d'amélioration des crises migraineuses, à l'exception de l'association de l'éthinylestradiol avec de la drospirénone, pour laquelle des effets bénéfiques ont été observés.
- En ce qui concerne l'effet de la prise de progestatifs seuls, l'étude Head Hunt a examiné spécifiquement l'impact du gestodène, et aucune association significative n'a été constatée entre son utilisation et le risque de migraine.
- Par contre, une étude transversale plus récente a pour la première fois démontré que l'utilisation quotidienne du progestatif désogestrel était associée à une diminution de la fréquence et de l'intensité des migraines.

Pour chacune de ces données, il s'agit d'études faites sur de faibles effectifs avec certaines limites méthodologiques, les résultats sont donc à interpréter avec prudence (113)(114)(115)(106).

#### 4- CONCLUSION

Dans l'ensemble, des preuves cliniques et expérimentales solides établissent une corrélation entre la migraine et les niveaux d'hormones sexuelles féminines, pouvant influencer la physiopathologie à divers niveaux, qu'il s'agisse du système nerveux central, périphérique ou de la circulation sanguine. Toutefois, à mesure que nous accumulons des preuves sur le rôle des stéroïdes sexuels, de nouvelles interrogations surgissent.

Un aspect fascinant de cette énigme grandissante réside dans la distinction entre les effets génomiques plus lents et les réponses non génomiques rapides induites par les stéroïdes sexuels. Les changements hormonaux au cours du cycle menstruel sont radicaux et rapides,

ce qui peut perturber l'équilibre entre les stimuli excitateurs et inhibiteurs, potentiellement contribuant à la vulnérabilité accrue à la migraine chez les femmes à ce stade. Il est impératif de poursuivre les recherches pour identifier ces mécanismes à double vitesse, à la fois au niveau du système nerveux central et de la circulation crânienne. De plus, lors de l'interprétation des résultats expérimentaux, il est essentiel de prendre en compte que les hormones sexuelles sont souvent administrées seules ou en combinaison. Dans la plupart des modèles expérimentaux, des niveaux stables d'hormones sexuelles sont utilisés, alors que les données cliniques indiquent que non seulement les niveaux absolus de stéroïdes sexuels féminins sont pertinents, mais aussi leurs variations.

Par conséquent, les futures études expérimentales devraient soigneusement considérer ces paramètres, avec un accent particulier sur les fluctuations hormonales afin de préciser l'influence des cycles menstruels, de la grossesse et de la ménopause, ou encore des traitements substitutifs. Pour éclairer davantage l'influence des stéroïdes sexuels féminins sur la migraine, il est impératif d'adopter une approche multidisciplinaire qui intègre des observations fondamentales et cliniques. Par exemple, bien que la migraine avec et sans aura soit souvent considérée comme deux formes d'une même maladie, la différence dans la réaction des stéroïdes sexuels féminins suggère que, sous certains aspects, elles pourraient représenter des entités distinctes. Ainsi, l'exploration approfondie de cette relation complexe entre les hormones et la physiopathologie de la migraine représente un domaine de recherche fascinant et prometteur pour l'avenir.





# PARTIE III- ÉTUDE QUALITATIVE DE L'IMPACT DE LA MIGRAINE CHEZ LES FEMMES MIGRAINEUSES

## III.A – MATÉRIEL & MÉTHODES

### 1- TYPE D'ÉTUDE

Cette étude s'inscrit dans le domaine de la recherche qualitative, une approche englobant diverses perspectives en termes de bases théoriques, de techniques de collecte et d'analyse des données. Enracinée dans les sciences sociales et humaines, la recherche qualitative représente une démarche scientifique objectivante, mettant en œuvre une méthodologie rigoureuse et un processus de collecte d'informations contextualisées. Dérivée de la « Démarche compréhensive » introduite par le philosophe Wilhelm Dilthey, cette méthodologie a gagné une importance significative sur le plan épistémologique et méthodologique grâce à deux sociologues classiques, Georg Simmel et Max Weber. Fondamentalement, la recherche qualitative se concentre sur une interprétation à la fois rigoureuse et réflexive, permettant la génération d'idées et d'hypothèses visant à comprendre les phénomènes sociaux dans leur contexte naturel. Son intérêt particulier réside dans la compréhension du sens que les individus et les organisations attribuent à leurs pratiques et représentations. Elle ne se contente pas d'interroger les actions et les discours, mais explore également les motivations sous-jacentes, en accordant une attention sérieuse, au moins temporairement, aux explications fournies par les participants.

Ainsi, la recherche qualitative vise à approfondir la compréhension d'un phénomène en explorant les opinions personnelles, les idées, les sentiments, les représentations, les comportements, ainsi que leurs déterminants. Dans le cadre de cette étude, l'adoption d'une approche qualitative s'est avérée particulièrement pertinente, avec pour objectif d'acquérir une compréhension émique. En dépit de la documentation abondante sur la migraine en tant que maladie, son impact global est fréquemment minimisé en raison de la nature aiguë de ses crises et des préjugés liés à ces épisodes de "maux de tête".

L'objectif de cette étude est d'évaluer concrètement l'impact de la maladie en interrogeant directement les personnes concernées, à savoir les patientes elles-mêmes. L'utilisation de questions ouvertes dans le cadre de cette méthodologie offre aux patientes l'opportunité de

s'exprimer librement et sans contrainte face aux questions posées. Il est important de souligner que l'objectif n'est pas de produire des données généralisables à l'ensemble d'une population, mais plutôt de comprendre en profondeur les expériences individuelles. Selon Kaufmann, les méthodes qualitatives ont pour vocation de "comprendre plus que de décrire systématiquement ou de mesurer". En se concentrant sur un petit nombre de cas, le chercheur renonce à la recherche de chiffres statistiquement représentatifs, privilégiant ainsi une compréhension approfondie des réalités spécifiques liées à la maladie (117)(118)(119)(120).

## 2- POPULATION DE L'ÉTUDE

L'étude a inclus 14 femmes migraineuses, dont l'âge varie entre 24 et 63 ans, résidant en France. Le diagnostic de la pathologie a été établi par un médecin, principalement un généraliste, bien que certaines aient consulté des spécialistes (en gynécologie ou neurologie notamment). L'objectif de cette recherche qualitative n'était pas d'obtenir un échantillon représentatif, mais plutôt de capturer la diversité et la richesse des expériences au sein de la population étudiée. Ainsi, l'échantillon se compose de femmes issues de divers milieux sociaux (étudiante, avocate, cheffe d'entreprise, ouvrière), de différentes tranches d'âge, et vivant dans des régions variées telles que Paris, l'Aveyron ou la Réunion. L'intention était de former une population diversifiée, adoptant une approche d'échantillonnage raisonné pour maximiser la variété des individus et des situations.

Le recrutement a principalement eu lieu au comptoir, au gré des discussions ou lors de la délivrance de médicaments après la prescription d'un traitement anti-migraineux. Le bouche-à-oreille au sein du cercle privé a également contribué au recrutement de quelques patientes supplémentaires.

Les sujets concernés ont été contactés par téléphone pour convenir d'un rendez-vous en vue de l'interview. Les entretiens ont eu lieu soit à distance par appel téléphonique, ce moyen étant moins intrusif dans la vie quotidienne des patientes, soit en face à face (117).

## 3- GUIDE ET TECHNIQUE D'ENTRETIEN

Pour structurer l'interrogation de manière efficace, la création d'un guide s'avère indispensable. Ce dernier a été élaboré selon la méthode des entretiens dits «semi-

structurés», définis par Fortin comme « une interaction verbale dirigée par un chercheur ou une chercheuse à partir d'une liste de thèmes qu'il ou elle souhaite discuter avec une personne sur un sujet particulier ». L'objectif est de recueillir des données en interrogeant les patients par des techniques de conversation, facilitant ainsi l'exploration des différentes représentations du sujet, de son vécu de la maladie, de ses états mentaux, ainsi que de ses pratiques et de la signification qu'il leur accorde.

Le guide, construit autour de questions formulées de manière assez générale et ouvertes, agit comme un support permettant d'improviser des relances pertinentes en temps réel sur les divers énoncés, sans toutefois diriger le discours. Cela laisse place à la spontanéité pour favoriser l'émergence de nouveaux concepts. En principe, cette approche permet d'obtenir à la fois un discours librement formulé par l'interviewé et un discours répondant aux questions de la recherche.

*L'importance de l'entretien réside dans la nécessité de s'attacher au singulier pour remonter au général. (Michelat, 1975)*

Au cours des multiples entretiens, des ajustements ont été apportés à la grille d'entretien. Dès le cinquième entretien, plusieurs questions ont été retirées de la grille en raison de leur redondance, leurs réponses étant retrouvées dans d'autres sections. De plus, les questions liées aux expériences spécifiques des femmes enceintes, mères ou ménopausées n'ont évidemment pas été posées aux patientes qui n'avaient pas vécu ces situations. Les deux versions de la grille d'entretien sont disponibles en annexe (Annexe 3) (117)(118)(119).

#### 4- DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

À chaque entretien, la patiente bénéficiait d'une totale liberté quant à la date, l'heure, le moyen, et le lieu de la rencontre si celui-ci avait lieu en face-à-face, adaptés à ses disponibilités et préférences. Bien que la durée prévue de l'entretien ait été fixée entre 30 et 45 minutes, ces derniers se sont effectivement étendus sur une plage de 28 à 60 minutes.

Dès le premier contact et de manière approfondie le jour de l'entretien, chaque patiente a été informée de manière concise des raisons et des objectifs de la demande. La garantie de la

confidentialité de l'entretien, ainsi que le consentement, tant pour la participation à l'étude que pour l'enregistrement, ont été explicitement communiqués à ces deux occasions.

## 5- TRAITEMENT DES DONNÉES

Chaque entrevue a été consignée à l'aide d'une application d'enregistrement vocal, que ce soit sur smartphone ou ordinateur. Cette approche, permettant de capturer les discours des répondantes, offre la possibilité de conserver une trace sonore ré-écoutable à volonté, facilitant ainsi une analyse approfondie des propos de chaque patiente. Par la suite, les fichiers audios ont été transcrits en format écrit. Afin de préserver l'anonymat de chaque participante, une numérotation selon l'ordre chronologique des entretiens (ITW 1 à ITW 14) a été attribuée pour nommer et archiver ces derniers.

En dernier lieu, l'analyse finale a consisté à repérer les éléments significatifs du discours brut, tels qu'énoncés dans le langage des participantes, à les regrouper par approximations successives et à rechercher les éventuels liens les unissant, afin de construire une nouvelle représentation du phénomène étudié. Selon les réponses obtenues, plusieurs types d'analyses ont été employés, principalement de nature thématique, mais également syntaxique ou lexicale (117)(118)(119).

## 6- LIMITES DE L'ÉTUDE

L'étude qualitative présentée comporte plusieurs limitations qui doivent être prises en considération. Tout d'abord, l'échantillon choisi pour la recherche est relativement restreint, ce qui pourrait influencer la généralisation des résultats. La taille réduite de l'échantillon peut entraîner des conclusions moins robustes et moins représentatives de la diversité potentielle des expériences des participantes.

De plus, bien que les femmes incluses dans l'échantillon reflètent divers milieux sociaux, la représentation en termes d'âge est notablement biaisée. L'étude ne parvient pas à aborder de manière suffisante la perspective des adolescentes et des femmes âgées, créant ainsi une lacune dans la compréhension globale des expériences liées au sujet étudié. Cette insuffisance

pourrait compromettre la capacité de généralisation des résultats à l'ensemble de la population féminine.

En outre, il est important de noter que cette étude constitue la première incursion de l'investigateur dans ce domaine de recherche. Le manque d'expérience de l'investigateur pourrait influencer la conception de l'étude, la collecte des données et l'interprétation des résultats.

### III.B- RÉSULTATS

L'analyse des résultats suit la structure du guide d'entretiens appliquée à chaque interview. Elle débute par l'exploration de l'historique de la maladie, comprenant son commencement et son évolution, ainsi que les attentes formulées envers le corps médical. Ensuite, l'objectif était d'approfondir la compréhension de l'expérience des femmes face à leur maladie, en examinant leurs représentations individuelles, ainsi que l'impact psychologique et social de la migraine.

#### 1- HISTOIRE DE LA MALADIE

##### **La première crise**

La majorité des patientes (11 sur 14) ont signalé que leurs premières crises de migraine sont apparues pendant l'adolescence, vers l'âge de 14-15 ans :

- ITW 2 : « La première migraine remonte à l'adolescence, vers mes 15 ans »
- ITW 14 : « Quand j'étais adolescente, vers 15 ans »

La plupart ont spécifiquement mentionné que les migraines étaient liées à l'arrivée des règles, soulignant une corrélation entre la puberté et l'apparition des symptômes :

- ITW 3 : « Mes premières migraines remontent à mes premières règles »
- ITW 6 : « En troisième, lors de mes premières règles douloureuses »
- ITW 10 : « C'est la même année que l'arrivée de mes règles »

La période qui s'étend du collège aux études supérieures reste pour la plupart une époque marquante, avec une aggravation des crises au fil des années qui ont suivi les premières :

- ITW 7 : « Les crises ont commencé à l'adolescence avec l'arrivée des règles, mais elles ont vraiment été notables et régulières vers 18-19 ans »

- ITW 4 : « Au collège, et puis ça s'est vraiment accéléré au lycée »

Ce moment significatif est fréquemment lié à un événement précis. L'évocation de ce contexte dès la première question suggère déjà les facteurs favorisant au cours d'une période complexe pour la plupart :

- ITW 6 : « à la fête de la musique » (le bruit)
- ITW 12 : « en PACES » (le stress, la fatigue)
- ITW 14 : « c'est l'âge auquel j'ai commencé à boire de l'alcool » (l'alcool)

L'adolescence est communément perçue comme une période complexe, caractérisée par de multiples changements survenant simultanément. Elle est marquée par des bouleversements hormonaux importants qui influent sur le développement physique, contribuant ainsi à des fluctuations émotionnelles. Les transformations physiques rapides, la quête d'identité, l'exploration de soi et le début d'expériences émotionnelles intenses en font une étape complexe. Souvent, l'adolescence coïncide avec une transition éducative, accompagnée de défis académiques accrus, de choix de carrière à considérer et de pressions liées aux performances scolaires. L'irruption soudaine des crises de migraine à ce moment précis de la vie d'une jeune femme ne peut être que marquante et difficile à appréhender.

### **Le constat de la migraine**

La découverte de la migraine ne s'est pas faite comme une pathologie classique diagnostiquée chez le médecin, mais a couramment eu lieu dans le cercle familial. En effet, un facteur fréquent dans la découverte de la migraine est la présence d'antécédents familiaux. Plusieurs participantes ont mentionné que leurs parents étaient eux-mêmes migraineux. Certaines ont reconnu les symptômes parce qu'ils étaient familiers avec les expériences de migraine de leurs proches. Dans de nombreux cas, les parents migraineux ont joué un rôle crucial en identifiant les migraines chez leurs enfants. Les réponses indiquent que les mères, en particulier, ont souvent été les premières à reconnaître les symptômes, ayant elles-mêmes une expérience préalable de la migraine. Sur l'ensemble des patientes interrogées, 11 ont un de leurs parents migraineux.

- ITW 2 : « J'en ai parlé à ma mère, qui est migraineuse et m'a dit que c'était ça »
- ITW 7 : « Ma mère était migraineuse, ses parents, toute ma famille depuis des générations est migraineuse »
- ITW 11 : « Mon père a reconnu rapidement que c'était des migraines car lui en a eu jusqu'à ses 30 ans »

- ITW 12 : « J'ai appelé ma mère, elle m'a dit « bienvenue dans le club » »
- ITW 14 "Je n'ai pas vu de médecin, c'est par ma famille. Je sais que du côté de mon père il y a pas mal de migraineux. »

Par ailleurs, d'autres déterminants ont permis aux patientes de conclure à un état migraineux. Il a pu s'agir de la présence de symptômes distinctifs : les femmes interrogées ont souvent souligné la gravité et la récurrence des symptômes comme un élément clé dans la compréhension qu'elles souffraient de migraines. Des maux de tête virulents, la nécessité de vomir, la sensibilité à la lumière et d'autres symptômes intenses ont contribué à la réalisation que cela ne ressemblait pas à des maux de tête ordinaires.

- ITW 1 : « Car ça ne passait que quand je dormais »
- ITW 4 : « À cause de la récurrence, et car c'était des maux de têtes virulents qui ne passaient qu'après avoir vomi »
- ITW 5 : "C'était clair que c'était des migraines car je ne pouvais plus rien faire. Des maux de tête on en a tous, et ça ne se passe pas comme ça. C'est la vigueur des symptômes qui m'a fait comprendre que c'était ça. »

Pour certains, la prise de conscience de la migraine s'est développée progressivement. Certaines ont d'abord attribué leurs symptômes à d'autres causes, comme les règles, avant de réaliser plus tard qu'elles souffraient de migraines.

Certaines ont en outre découvert qu'elles n'avaient pas affaire à de simples maux de tête face à la résistance des céphalées aux médicaments :

- ITW 8 : « Les traitements très classiques sans ordonnance (Doliprane®, Aspégic®), ne marchaient plus »
- ITW 9 : « Car ça ne partait pas avec un Doliprane® »

Enfin, une minorité a découvert son état de migraineuse grâce à un médecin : sur les 14 femmes interrogées, une seule a été consulter immédiatement après sa première crise, et deux autres ont des parents à la fois médecins et migraineux qui ont permis un diagnostic rapide.

### **Les crises au cours de la vie**

En évoquant l'évolution des crises au fil du temps, on constate que la vie des migraineuses n'est en aucun cas monotone. Elle est rythmée par différentes périodes avec des crises plus ou moins fréquentes, plus ou moins intenses.



- ITW 5 : « Beaucoup pendant l'adolescence, et à présent la fréquence s'espace en années »
- ITW 6 : « J'avais quelques crises quand j'étais au collège, lycée ; ça s'est amplifié en prépa, et ça a continué à s'amplifier jusqu'en école, jusqu'à aller voir un médecin parce que c'était trop. Depuis ça a diminué »
- ITW 7 : « À l'adolescence c'était tous les mois. Aujourd'hui en préménopause c'est plus anarchique »
- ITW 10 : « Beaucoup de crises à l'adolescence. Maintenant j'ai des crises à la chaîne sur plusieurs jours mais ça arrive tous les six mois »

C'est en distinguant chaque période que l'on constate que ces variations sont intimement liées à la vie hormonale de chacune. L'ensemble des réponses confirme ainsi les données avancées plus tôt : les migraines apparaissent à l'adolescence, et sont systématiquement intenses et douloureuses durant cette période. La fréquence augmente, et la période allant du collège au lycée est très compliquée.

- ITW 3 : « Fin collège, début lycée, c'était le pire. C'était très violent »
- ITW 4 : « De 16 à 25 ans, la fréquence était plus importante et les migraines plus intenses »
- ITW 10 « Beaucoup de crises à l'adolescence »

L'expérience de la grossesse est-elle, vécue comme une délivrance. En effet, l'ensemble des migraineuses interrogées ayant été enceinte ont vécu pour la plupart un arrêt flagrant des crises pendant cette période décrite comme fantastique :

- ITW 1 : « C'est miraculeux, tu re-vies »
- ITW 2 : « L'arrêt a été flagrant, j'ai eu zéro migraine lors de la première grossesse, des maux de tête lors de la seconde mais pas comme les migraines habituelles »
- ITW 4 : « Entre la disparition des migraines et des règles, enceinte je revivais » « À l'issue des grossesses, les crises sont devenues moins fréquentes et moins importantes. »
- ITW 7 : « Il y a eu une purge au moment de la grossesse »

La prise d'une contraception orale, elle, a marqué pour certaines une amélioration de l'évolution des crises exceptée pour l'une d'entre elles ayant vu apparaître des auras.

- ITW 3 : « Puis ça s'est calmé grâce à la pilule »

- ITW 6 : « Depuis que j'ai plus mes règles c'est le jour et la nuit en termes de douleurs pendant les règles »
- ITW 9 : « Avant j'avais pas forcément de migraines ophtalmiques. Elles sont apparues lors de la seconde prise de la pilule (Minidril®), là c'était des migraines constantes. À l'arrêt, je n'avais plus d'aura, la fréquence a diminué. Depuis le stérilet c'est moins fréquent, c'est pas lié à l'ovulation. »
- ITW 14 : « Grosse amélioration à l'arrivée des triptans et de la pilule sans les règles »

### **Les crises au cours du cycle hormonal**

Au cours du cycle menstruel, les observations varient. Certaines patientes n'ont jamais constaté de lien avec les variations hormonales liées au cycles (3/14), tandis que pour d'autres, le lien est très clair, ou bien a été mis en évidence suite à des changements (pilule, grossesse):

- ITW 1 : « Je pense que les migraines arrivent plutôt au moment de l'ovulation »
- ITW 4 : « À l'approche des règles ça peut revenir. Souvent quand j'ai une migraine je sais que les règles ne vont pas tarder. »
- ITW 6 : « Je sais que mes plus grosses migraines c'était toujours pendant mes règles »  
« Je les garde en mémoire »
- ITW 8 : « C'est lié à mes règles, tous les mois j'ai des crises depuis l'adolescence, plus celles en dehors. »
- ITW 10 : « Pas forcément au moment des règles mais un peu avant, au SPM, mais ça ne se vérifie pas à chaque fois »

La souffrance liée aux migraines peut malheureusement être associées à des règles douloureuses :

- ITW 4 : « J'ai des règles très très très abondantes, tous les 25-26 jours, c'est millimétré, je ne peux pas y déroger. J'ai un cycle de menstruations qui est très très virulent »
- ITW 10 : « Pas forcément au moment des règles mais un peu avant, lors du syndrome prémenstruel, mais ça ne se vérifie pas à chaque fois »

Et pour certaines, ce sont des événements marquants qui ont permis de mettre en exergue le lien avec les hormones :

- ITW 8 : « Je ne pensais pas, mais depuis que j'ai arrêté la pilule il y a trois ans j'ai constaté le lien »

- ITW 10 : « L’an dernier, j’ai enchaîné plusieurs crises, et il se trouve qu’à ce moment-là j’ai découvert que j’avais fait une grossesse extra-utérine à cause de mon stérilet, donc je pense qu’au niveau hormonal ça m’a un peu perturbé »

Les réponses confirment la complexité des relations entre le cycle menstruel, les hormones et les migraines, avec des expériences individuelles variées et des influences potentielles de facteurs tels que la contraception, les conditions médicales sous-jacentes et les événements hormonaux spécifiques.

### **Évolution des traitements**

À l’image des variations des crises au cours de la vie des patientes, les traitements sont eux aussi divers. L’ensemble des patientes sauf une s’est en premier lieu traité par automédication. L’usage fréquent de l’automédication avec des médicaments en vente libre, tels que l’aspirine, l’ibuprofène, et le paracétamol, est mentionné dans plusieurs témoignages. Certaines ont constaté une préférence pour des médicaments spécifiques, tandis que d’autres ont expérimenté divers analgésiques.

- ITW 6 : « J’ai toujours pris du paracétamol en automédication »
- ITW 11 : « J’ai jamais eu de traitement lié à la migraine spécifiquement »
- ITW 12 : « J’avais toujours une boîte d’ibuprofène dans mon sac »

Par la suite, certaines ont suivi des traitements prescrits par un médecin. Trois d’entre elles n’ont jamais pris de médicaments prescrits par leur médecin ! Les médicaments cités sont les bêta-bloquants, le kétoprofène, le Dafalgan codéiné<sup>®</sup>, le tramadol, l’Ixprim<sup>®</sup>, la Lamaline<sup>®</sup>, la nocertone, les triptans, le gel de progestérone, l’amitriptyline, le topiramate, ou encore le galcanézumab. Des changements dans les choix de traitement au fil du temps sont observés. Certaines participantes ont abandonné des médicaments qui ne fonctionnaient pas pour elles, tandis que d’autres ont essayé différentes classes thérapeutiques. Par ailleurs, les migraines semblent avoir influencé le choix et le changement des moyens de contraception. Des témoignages mentionnent des problèmes liés à certaines pilules, notamment des migraines ophtalmiques, des saignements abondants, et des effets sur le poids.

- ITW 3 : « J’ai connu un retour des migraines beaucoup plus fortes après l’arrêt de la pilule contraceptive »
- ITW 9 : « J’ai essayé plusieurs pilules : Ludeal<sup>®</sup> qui m’a provoqué des migraines ophtalmiques, Optimizette<sup>®</sup> qui m’a fait prendre du poids, Optilova<sup>®</sup>, Optidril<sup>®</sup>,

Microval® avec laquelle je saignais tout le temps, mes règles ont duré plus de 40 jours. Plus d'autres que j'ai oublié »

- ITW 14 : « J'ai essayé beaucoup de pilules dans ma vie (en 10 ans): Optilova®, ça m'allait pas du tout car j'avais beaucoup de sécheresses, Leeloo®: j'ai eu des migraines, Minidril®: c'était un peu comme Leeloo® même j'avais quand même mal à la tête , Optimizette®: m'allait bien, j'avais moins de migraines mais j'étais un peu à l'ouest, Qlaira®: qui me va bien, mais j'ai quelques écoulements dans le mois à cause des 2 jours de placebo, les migraines sont plus rares mais il m'arrive d'en avoir pendant ces quelques jours où les hormones fluctuent. »

Enfin, des tentatives d'approches alternatives, telles que l'homéopathie, l'acupuncture, l'ostéopathie, et l'utilisation d'huiles essentielles, ont été mentionnées. Cependant, ces approches n'ont pas toujours été concluantes, et certaines participantes ont exprimé leur préférence pour des traitements plus conventionnels.

- ITW 10 : « J'avais essayé de l'homéopathie et de l'huile essentielle de menthe poivrée, mais ça n'a jamais été trop efficace »
- ITW 12 : « J'ai essayé la menthe poivrée, je l'avais dans mon sac à main, je la prenais au bureau, mais j'ai essayé plusieurs fois et ça n'a jamais marché »
- ITW 13 : "Le stick mentholé me permettait de supporter »

La recherche du traitement optimal s'apparente à un véritable parcours du combattant. La plupart des patientes traversent une multitude de thérapies avant de découvrir celle qui leur convient (pour celles ayant plus de chance).

- ITW 7 : « Au tout début, sous les conseils de mes parents, je prenais du Doliprane® et des anti-inflammatoires. Puis un neurologue m'a prescrit des triptans, de l'Imigrane®, du Biprofenid®, nocertone, Le Doliprane® ne marchait pas. Un gynécologue m'avait prescrit du gel à la progestérone mais je n'avais pas vu de différence. La prise en charge par un triptan il y a une quinzaine d'années a tout changé »
- ITW 6 : « Puis je me suis rendu compte super tard que l'ibuprofène marchait beaucoup mieux »
- ITW 13 : « Pendant des années, [...] j'ai pris que du Doliprane® et de l'ibuprofène, [...], tout le temps. Ça ne marchait pas »
- ITW 14 : « J'ai longtemps pris du Doliprane® et de l'ibuprofène sans que ça fasse vraiment effet » « Il y a moins d'un an, je suis allée voir une gynécologue qui m'a

prescrit des triptans, et qui m'a demandé comment c'était possible qu'on m'en ait pas prescrit avant ».

Après avoir constaté un grand hétéroclisme dans les traitements de la migraine, les patientes ont par ailleurs évoqué la difficulté de mettre en place une thérapie de manière durable. La crainte vis-à-vis des traitements ressort en effet assez régulièrement. Certaines participantes ont reconnu avoir tardé à consulter un professionnel de la santé spécialisé pour leurs migraines, parfois en raison de l'inquiétude face aux effets secondaires potentiels des traitements.

- ITW 4 : "Je ne prends plus d'ibuprofène, ça ne marche pas et j'ai comme idée que c'est un médicament qui n'est pas bon »
- ITW 10 : « Elle m'avait parlé d'un traitement de fond avec un anti épileptique mais j'ai jamais voulu, et sinon elle m'avait parlé des triptans que je ne voulais pas non plus »
- ITW 13 : « Du coup je ne suis pas suivie, mais mon père ne veut pas que je sois suivie car il ne veut pas qu'on me donne des doses de cheval »

Des patientes ont même fait l'expérience de problèmes avec les traitements de fond, notamment des effets secondaires indésirables. Un témoignage en particulier fait état d'expériences négatives suite à la prise d'Épitomax® ou de Laroxyl®, et dont la prise en charge a été catastrophique, soulignant l'importance d'un suivi médical approprié lors de la prise de ces médicaments.

- ITW 8 : "La neurologue m'a mise sous Laroxyl® : ça a été le début des problèmes [...] Ça me cassait me fatiguait, et c'était pas ultra efficace sur les crises » « Après je suis passée à l'Épitomax®, ça a été la catastrophe » « Elle m'a pas tellement prévenu des risques sur l'alimentation, sur le poids, à chaque fois que je la voyais elle me pesait, elle ne s'est pas alarmé de ma perte de poids [...] J'étais fatiguée, je pesais moins de 40 kg. Personne ne me faisait d'analyse. J'ai été voir un médecin généraliste qui m'a dit « vous êtes anorexique et c'est tout » « j'ai consulté ma généraliste, qui me connaît bien. Elle m'a pesé, et elle a eu le réflexe de me dire on va faire une prise de sang. On s'est alors rendu compte que j'étais en train de faire une grosse hépatite médicamenteuse depuis des mois et des mois » vous avez le foie d'un vieil alcoolique c'est pour ça que vous n'arrivez plus à vous alimenter »

Enfin, parmi cet échantillon, 2 patientes ont révélé avoir fait du mésusage. Elles consommaient à outrance certains antalgiques :

- ITW 9 : « le problème c'est que j'ai eu un mésusage avec l'ibuprofène. On a découvert que j'avais de l'endométriose et j'en consommait trop. Lié à ces douleurs de règles, j'ai aussi fait du mésusage sur de l'Ixprim®, du tramadol (à tous les dosages), la Lamaline® par voie orale et en suppositoire »
- ITW 12 : « la gastro m'a conseillé de diminuer drastiquement ma consommation. J'étais à trois ou quatre par semaine »

### **Connaissance des facteurs favorisants**

Si l'expérience permet aux femmes de d'acquérir la meilleure façon de se traiter, elle offre aussi la possibilité de connaître les facteurs pouvant favoriser l'arrivée d'une crise. Le stress et la fatigue sont presque unanimement énoncés. Cités comme des déclencheurs, lors de périodes de vies compliquées (examens, grosse journée de travail, efforts intenses).

- ITW 2 : « les crises sont conséquentes au stress, donc elles reviennent dans des périodes stressantes de ma vie »
- ITW 3 : « Le stress, après les examens toujours »
- ITW 7 : « Quand je suis stressée, fatiguée »

L'hygiène de vie est par la suite régulièrement abordée. On retrouve la plupart des facteurs favorisants connus, tels que la non-consommation de café, le fait de ne pas boire assez d'eau, la consommation d'alcool, des aliments (chocolat), des facteurs environnementaux (lumière, bruit), le manque de sommeil. Une fois ces facteurs identifiées, les patientes ont conscience que pour éviter l'arrivée des crises, leur train de vie doit être irréprochable. Les patientes font des ajustements dans leur mode de vie pour minimiser les déclencheurs potentiels

- ITW 13 : « Je buvais beaucoup beaucoup d'eau. Je calculais tout avant. Quand je ne mangeais pas. L'hygiène de vie était calculée »

Seulement 2 patientes ont fait la démarche de noter les potentiels facteurs déclenchants de leurs crises

- ITW 12 : « Je tiens un journal de bord sur mon téléphone, mais il faudrait que je prenne le temps de voir vis à vis de mes cycles s'il y a un rapport. Je prends des notes au cas où il faille un jour que j'aïlle voir un neurologue »

### **Vers qui se tournent les patientes migraineuses**

Le professionnel majoritairement consulté en premier lieu est le médecin généraliste : huit patientes sur 14, dont sept expressément pour la migraine et une au détour d'une consultation pour un autre motif. Trois patientes ont d'abord consulté leur gynécologue, dont deux expressément pour la migraine et une en a parlé lors d'une consultation pour la contraception. Enfin, les trois dernières patientes ont consulté un ophtalmologue.

Les patientes ont en grande majorité consulté par la suite un gynécologue (5/14) ou un neurologue (4/14). Pour l'une d'entre elle, la prise en charge par le gynécologue a été salvatrice :

- ITW 6 : « J'ai consulté plusieurs gynécologues, mais maintenant j'en ai un à Toulouse spécialisé dans l'endométriose. Il est incroyable vraiment, il a répondu à toutes mes questions, m'a laissé le temps de les poser. J'en avais trop marre de changer, il a été vraiment incroyable. »

D'autres ont rencontré plus de difficultés à rencontrer une neurologue :

- ITW 1 « Le docteur trouvait que je faisais beaucoup de migraines et m'avait conseillé d'aller voir un neurologue, mais avec l'arrivée du covid je n'y suis jamais allée »
- ITW 9 « J'ai jamais réussi à avoir de rendez-vous avec un neurologue, c'était trop loin, c'était 6 mois »
- ITW 10 : « Et ensuite j'avais voulu en revoir un (un neurologue) quand les crises se sont intensifiées, j'en avais parlé à mon médecin généraliste qui m'avait dit que ce n'était pas nécessaire »

Par ailleurs, les patientes ont consulté un ophtalmologue, un généraliste, un endocrinologue, un orthoptiste, un ostéopathe, ou bien ont été en pharmacie.

Enfin, 3 d'entre elles n'ont jamais été voir de spécialiste.

- ITW 2 : « Je n'ai consulté personne d'autre »
- ITW 5 : « Je n'ai pas souvenir d'avoir été consulter un spécialiste »
- ITW 13 : « Je n'en ai jamais parlé avec le gynécologue » ce qui semble effrayant sachant qu'une des questions importantes avant de prescrire une contraception est de savoir si la patiente souffre de céphalées.

## **À la pharmacie**

En ce qui concerne leur visite à la pharmacie, les patientes expriment fréquemment le besoin de conseils lors de la délivrance de leurs traitements. Elles insistent sur leur souhait d'obtenir des conseils, surtout lorsqu'elles suivent régulièrement des traitements tels que la pilule contraceptive.

- ITW 3 : « D'avoir des conseils qui accompagnent la délivrance, ou même des rappels »
- ITW 6 : « J'aime bien qu'on me conseille car je suis un peu stressée, j'estime que mon pharmacien s'y connaît »
- ITW 14 : « Qu'on me donne des conseils »

Certaines apprécient les recommandations sur l'utilisation des médicaments et se montrent ouvertes à des alternatives, notamment des approches plus naturelles comme l'homéopathie et les traitements à base de plantes.

- ITW 4 : « Des traitements alternatifs, plus naturels : homéopathie, plantes »

Elles soulignent l'importance d'obtenir des conseils spécifiques aux mesures préventives pour mieux gérer les migraines à long terme.

- ITW 4 : « Des conseils en termes de mesures. Ce que j'ai réussi à connaître avec mon expérience au fil du temps. Ça m'aurait aidé de connaître ces techniques de prévention plus tôt... Même si je ne suis pas certaine que je les aurais bien appliqués étant jeune »
- ITW 11 : « J'attends toujours des conseils autres que l'ibuprofène »

La relation personnelle avec le pharmacien revêt une importance particulière. Certaines patientes remarquent qu'elles se sentent plus à l'aise et accordent davantage leur confiance aux pharmaciens avec lesquels elles entretiennent une relation à long terme. Cette confiance facilite également le partage de conseils et d'informations. Il est toutefois important de noter que l'attente de conseils peut varier en fonction de la situation. En dehors des crises, les patients sont plus enclins à solliciter des conseils, tandis que pendant une crise, la priorité est souvent à la rapidité, et beaucoup préfèrent éviter de se rendre à la pharmacie en pleine crise.

- ITW 7 : « Ça dépend, en dehors des crises je veux bien des conseils, mais lors de crises je veux être la plus rapide possible »

## **En consultation**

Quand on aborde le sujet des médecins, et du temps que l'on a pris avec elles pour aborder la maladie et sa prise en charge, les patientes sont globalement satisfaites. Si la plupart ont donc



répondu un « oui » franc à cette question, certaines ont cependant mentionné quelques expériences négatives :

- ITW 8 : « Vis à vis des douleurs ça allait, j'étais prise au sérieux. Mais vis à vis des effets secondaires non » « les neurologues étaient juste focus sur le fait qu'il fallait avoir moins de migraine et étaient complètement hermétiques aux effets indésirables »
- ITW 6 (question 16) : « La seconde gynécologue que j'ai vu, au premier rendez-vous elle m'a dit « vous avez de l'endométriose » puis au second elle a complètement changé d'avis pour une raison inconnue. Son discours c'était « parfois on a mal, l'utérus se contracte, c'est normal, mais maintenant que tu as la pilule ça va mieux, ce n'est pas très grave, passe à autre chose, si t'as pas d'explications, passe à autre chose » alors que moi j'avais quand même envie de comprendre, je voulais une explication quoi qu'il en soit. Il y eu certaines fois où on ne m'a pas prise au sérieux quand je disais que j'avais mal, mais est ce que le fait que je sois une femme a joué, je ne pense pas. Cette gynécologue me disait que la douleur était là et qu'on pouvait passer au-dessus. Comme ça allait mieux avec la pilule, elle me disait « où est le problème » c'est la fois où j'ai eu l'impression qu'on m'écoutait le moins quand j'ai été voir un médecin. J'avais été la voir aussi pour savoir s'il y avait un autre traitement les hormones, par curiosité car ça ne me plaisait pas spécialement de prendre ça, et toujours pas d'ailleurs. Et elle s'est braquée. »
- ITW 9 : « Plusieurs gynécologues ne m'ont pas écouté. De plus, j'ai eu l'impression que de par mon ethnie, les médecins pensaient que je voulais juste des médicaments forts, alors que juste je ne pouvais pas marcher »
- ITW 10 : « Oui globalement, sauf une fois où un médecin généraliste m'a dit qu'il n'y avait rien d'autre à faire (période à laquelle mes crises s'intensifiaient, ou elles s'enchaînaient). »

Enfin, quelques-unes évoquent une attitude de résistance à la douleur, privilégiant parfois le report de la prise en charge, considérant la migraine comme quelque chose qu'elles géreront ultérieurement. Certaines patientes considèrent la migraine comme une réalité permanente, ce qui influence leur décision de ne pas accorder une importance excessive à chaque crise. Enfin, l'absence de pression personnelle pour la recherche de spécialistes indique une acceptation de la condition ou un manque de motivation à explorer des options plus spécialisées. Dans l'ensemble, ces témoignages révèlent une propension à minimiser l'impact

de la migraine et à adopter une approche relativement passive vis-à-vis de la recherche de soins spécialisés.

- ITW 3 : « je pense être assez résistante à la douleur et me dire que je m'en occuperai plus tard »
- ITW 4 : « Toutes les personnes que j'ai consultées ont pris le temps avec moi, mais j'en ai pas fait tout un plat, au sujet de ma vie »
- ITW 10 : « Après, moi, naturellement j'essaie de minimiser le truc. Comme je me dis que j'en ferai toute ma vie, quand j'en fais une je me dis c'est bon je continue à vivre »
- ITW 11 : « On aurait peut-être pu m'orienter vers des spécialistes, mais de mon côté je n'ai jamais forcé non plus »

### **Selon le sexe du praticien**

La manière dont la douleur est perçue, exprimée et tolérée varie en fonction du sexe, avec les femmes rapportant des douleurs plus intenses et fréquentes. Dans le cadre d'une maladie douloureuse largement prédominante chez les femmes, étroitement liée aux cycles hormonaux et à leurs fluctuations et leurs conséquences, il est légitime de se questionner sur l'adéquation de la prise en charge. Le sexe des patients et de leurs médecins pourrait-il influencer la manière dont la maladie est prise en charge ? À la question sur la différence de prise en charge selon le sexe du praticien, un gros tiers des patientes ont répondu spontanément un « non » franc ou bien « pas du tout ».

Plusieurs répondantes ont été prises en charge exclusivement par des femmes. Il n'y a pas de consensus clair sur l'impact de cela, mais cela suggère peut-être une préférence spontanée pour des professionnelles de santé féminines. Une répondante estime que les femmes sont généralement plus à l'écoute que les hommes, soulignant une possible préférence pour les praticiennes féminines en raison de cette perception.

- ITW 9 : « Les femmes sont beaucoup plus à l'écoute que les hommes. Avec les hommes je me sentais jugée. »

À contrario, une répondante note que c'est un gynécologue de sexe masculin qui l'a le mieux écoutée, même si elle a eu une expérience moins satisfaisante avec une gynécologue femme. Cela soulève la question de savoir si les compétences d'écoute et de prise en charge peuvent varier davantage d'un individu à l'autre que selon le sexe.

- ITW 6 : « Au final c'est le gynécologue de sexe masculin qui m'a le mieux écouté. Alors que l'expérience avec la gynécologue femme a été moins bien vécue »

Une répondante a souligné une expérience positive avec un gynécologue masculin qui a immédiatement pris en compte ses migraines, même si elle était venue pour un autre problème. Cela met en avant l'importance de la prise en compte des préoccupations du patient :

- ITW 12 : « Mon gynécologue a très bien compris, j'ai dit que c'était vraiment handicapant au quotidien, il a direct réagi en disant on va mettre telle pilule car les maux de tête c'est pas possible. Je venais pour autre chose, et les migraines sont devenues sa priorité numéro une. Donc je me suis sentie écoutée, il a pas du tout minimisé mes douleurs. »

Enfin, une patiente mentionne une expérience négative avec un médecin masculin, soulignant le caractère traumatisant de la situation. Cela soulève des préoccupations sur le professionnalisme, l'éthique et l'empathie de certains praticiens, indépendamment de leur sexe.

- ITW 14 : « J'ai eu une mauvaise expérience avec SOS médecin, ou j'avais une très forte migraine avec une gastro. Le médecin avait été affreux, à me manipuler et me faire des examens qui n'avaient aucun sens, c'était un malade, j'étais seule et affaiblie chez moi»

Ces réponses soulignent la diversité des expériences des femmes migraineuses en matière de prise en charge, et mettent plutôt en évidence l'importance de la confiance, de l'écoute et de la qualité de la relation médecin-patient, indépendamment du sexe du praticien.

### 3- REPRÉSENTATION DE LA MIGRAINE

#### **Description de la migraine**

Afin de saisir la signification de la migraine pour les patientes, elles ont été invitées à donner spontanément au moins trois mots qui leur évoquent leur maladie. La notion qui ressort le plus fréquemment et rapidement est celle de la douleur, citée six fois ou évoquée par la phrase « ça fait mal ». La spécificité mécanique voire répétitive de cette douleur est soulignée à travers les termes « étou », « pulsatile », « pulsation », « marteau », « pic », « tambour », « brutal », et « intense ».

Une seconde notion souvent évoquée est celle de l'impact sur la qualité de vie. Les mots « handicapant » et « contraignants » sont tous deux cités à 2 reprises, accompagnés des termes

« insupportable », « au-delà du handicap : on a presque envie de mourir », « c'est pas soutenable comme douleur », « limitant », « isolant », « inconfort », et « boulet au pied ».

La sensation de peur (« horreur », « angoissant », « inquiétant », « peur »), ainsi que d'autres émotions (« énervement », « dégoût », « envie de calme »), ressortent également. À travers les mots évoqués, les patientes expriment aussi la sensation particulière d'assombrissement soudain de leur vie : le mot « noir » est cité trois fois, accompagné de « obscurité », « nuage », « lunettes », et « vide ».

Enfin, l'inscription de la maladie dans le temps est mise en évidence par l'utilisation des termes « constance », « chronique », « aiguë », « mutant », ou « stop ».

Lorsque l'on demande aux patientes de donner leur description de la migraine, elles la définissent tout d'abord comme un évènement physique et douloureux. Les sensations physiques sont décrites de différentes manières : des expressions telles que "balle dans la tête", "étai au niveau des tempes", "pression dans la tête", "douleur horrible", "énorme pression" sont fréquemment utilisées pour décrire l'intensité des douleurs.

- ITW 3 : « Ça peut être vraiment insoutenable »
- ITW 4 : « À ne plus pouvoir savoir comment se mettre, à se tourner, se retourner. Ça monte ça monte ça monte, dans l'attente que l'envie de vomir arrive »
- ITW 5 : « C'est pas possible de vivre dans une douleur comme ça, c'est pour ça qu'aller dormir est la seule solution. Même des fois, prendre des médicaments c'est au-dessus de mes forces. C'est horrible. »
- ITW 7 : « C'est une douleur horrible, handicapante, je ne peux rien faire »

Les adjectifs utilisés amplifient les sensations ressenties :

- ITW 2 : « C'est tellement fort »
- ITW 6 : « N'importe quel petit mouvement est hyper douloureux. »
- ITW 9 : « Et là c'est vraiment douloureux »

On retrouve régulièrement l'emploi de métaphores pour imaginer les propos, et faire comprendre à l'auditeur les sensations physiques éprouvées et difficiles à imaginer :

- ITW 1 : « C'est comme si j'avais une balle dans la tête qui tape » « j'ai une barre dans la tête »
- ITW 2 : « Après il y a cet étai au niveau des tempes. »
- ITW 3 : « Je commence par avoir le cerveau embué » « J'ai l'impression que tout enfle »

- ITW 4 : « J'ai la tête qui tape, les pulsations dans les tympans. »
- ITW 6 : « J'ai l'impression qu'on me tape sur la tête en permanence. »
- ITW 8 : « Ça peut m'arriver juste de me réveiller, d'ouvrir l'œil et d'avoir un pic à glace dans le crâne. »
- ITW 9 : « On a l'impression qu'au niveau de la poche des cernes il y a que chose qui est là et qui tape et qui tape et qui tape » « Comme si j'avais reçu un coup de poing dans la tête »
- ITW 10 : « C'est vraiment une douleur en étau, ça me contracte super fort »
- ITW 12 : "L'impression que ma tête allait exploser. »

Les descriptions indiquent souvent une localisation spécifique des douleurs, avec des références aux tempes, à l'arrière de la tête, à la sphère ORL, aux sourcils, au front, et parfois à un côté particulier.

- ITW 2 : « Je commence à avoir des sensations au niveau de la sphère ORL et des sourcils »
- ITW 8 : « Ça commence par une douleur légère sur le côté, tempe et yeux »
- ITW 10 : « Et une fois que c'est partie j'ai la migraine qui arrive sur la tempe droite »
- ITW 9 : « C'était surtout au niveau du côté gauche que ça me tapait » « Après ça passe au niveau de sous l'œil »
- ITW 12 : « Ça commence sur le devant de la tête au niveau des sourcils, puis ça descend dans le nez, et ensuite ça se propage sous les yeux, parfois que d'un côté, parfois des deux »
- ITW 14 : « Je vais commencer à voir mal dans une des tempes, je vais sentir mes yeux sortir de leur orbite. Après ça s'installe d'un côté de la tête puis de l'autre »

### **Description des symptômes associés**

À cette douleur pure de la céphalée migraineuse, les patientes mentionnent en parallèle des symptômes associés. Pour la grande majorité des patientes, les crises sont régulièrement associées à des nausées voire des vomissements, dont la fréquence varie :

- ITW 2 : « J'ai la nausée de temps en temps »
- ITW 6 : « Les plus grosses crises que j'ai eu, j'ai eu envie de vomir, de me sentir super mal, de ne pas pouvoir bouger et juste de m'allonger dans mon lit ».
- ITW 13 : « Des fois des nausées »

- ITW 11 : « J'ai parfois la nausée mais n'ai jamais vomis »

Pour certaines ces symptômes marquent une délivrance :

- ITW 4 (question 18) : « Et tant que je n'ai pas vomis trois, quatre, cinq fois, ça ne passe pas »
- ITW 7 : « Quand j'étais jeune ça ne passait pas tant que je n'avais pas vomis. »

Ou peut-être un symptôme de crise particulièrement douloureuse :

- ITW 4 : « Une fois « vidée » il se passe encore un temps compliqué, associé à un état d'énerverment tellement ça fait mal. Et après c'est le froid, les frissons, se réchauffer et s'endormir »
- ITW 8 : « Si je vomis c'est que vraiment ça va très très mal, c'est que la crise est horrible »
- ITW 9 : « Surtout sur les migraines ophtalmiques, j'avais tellement mal que je vomissais. Ça ne passait pas avec du Vogalène®, ni du métoclopramide. »
- ITW 14 : « J'ai un souvenir au lycée, en arrivant en cours, j'ai tellement eu mal à la tête que j'ai vomi »

Une sensibilité accrue à la lumière, au bruit, aux mouvements, et même aux changements de luminosité est par ailleurs souvent soulignée comme exacerbant la douleur.

- ITW 6 : « La lumière c'est horrible. Je ferme les yeux car c'est insupportable, c'est très lumineux et c'est flou sur certains moments ».
- ITW 8 : « Fatigue oculaire, hypersensibilité à la lumière au bruit »
- ITW 10 : « Ma crise commence toujours par une tâche dans mon champs visuel gauche, tâche lumineuse de toutes les couleurs qui scintille et qui bouge comme des petits éclairs »

Enfin, pour quelques-unes, les crises sont précédées d'une phase d'aura, dont les symptômes, assez démonstratifs, sont souvent effrayants :

- ITW 5 : « Régulièrement il m'arrive des soucis de parole. J'ai eu fait une migraine ophtalmique et en même temps j'ai les gencives la langue qui ont commencé à picoter et à se paralyser. Ça n'arrive pas souvent, mais la première fois que c'est arrivé, c'était assez flippant, et mon père est venu me chercher (à l'époque j'étais à la fac) et il m'a rassuré en me disant que c'était normal que ça allait passer. »
- ITW 13 : « La première fois, le premier symptôme a été la perte de la vue à gauche, j'ai cru que je faisais un AVC car je n'arrivais plus à parler, j'avais des

engourdissements des fourmis dans les bras, ça a duré 5 min. La seconde fois, je n'arrivais plus à voir car j'avais des tâches partout dans mon champ de vision, et après je me suis sentie très mal j'ai fait une crise d'angoisse ».

### **Les suites de la crise**

Pour l'une des patientes, l'arrêt de la migraine est complètement libérateur :

- ITW 7 : « Quand ça s'arrête je revis, suis tellement soulagée ! »

Le reste des femmes interrogées affirment être fatiguées après leurs crises. Certaines mettent du temps à s'en remettre : une fatigue notable est présente après une crise, avec des variations dans la durée et l'intensité de cette fatigue. Certaines semblent avoir besoin de plusieurs jours pour récupérer complètement.

- ITW 1 : « Oui : les crises arrivent souvent en fin de journée donc je suis KO je vais me coucher, et le lendemain matin en me réveillant j'ai pas la migraine mais j'ai mal à la tête, fatiguée, vidée, vaseuse toute la journée. »
- ITW 9 : « J'étais KO et je subissais. Pendant trois à quatre jours, facile. C'était comme si on m'avait rouée de coup et que j'avais des courbatures. J'avais du mal à m'en remettre ».
- ITW 10 : « Ça peut durer un jour de plus ou je suis carrément à plat, je sens qu'il est passé un truc assez violent physiquement. La fatigue reste même sur la semaine ».

Malgré cette fatigue éprouvée, les patientes soulignent également une amélioration progressive au fil du temps, ce qui contribue à une perspective positive malgré la fatigue initiale.

- ITW 4 : « Fatiguée de la mauvaise nuit. Mais je suis tellement libérée, soulagée : même fatiguée je suis contente »
- ITW 5 : « Peut-être un peu de fatigue, mais le soulagement de retrouver sa tête est un bonheur ultime, trop contente que ce soit finit. »
- ITW 6 : « Le lendemain je suis fatiguée comme si j'avais très mal dormi mais soulagée en général. »

On observe que, outre les contraintes directement liées à la crise elle-même, la maladie a des répercussions sur les heures voire les jours qui suivent. Cela souligne que l'impact de la migraine ne se limite pas exclusivement aux périodes de crise.

## Réaction face à la crise

Dans leur description de la crise, les patientes évoquent aussi leurs réactions physiques et comportementales. La nécessité de s'allonger dans le noir, d'éviter la lumière et les stimuli, de trouver de la fraîcheur, de se masser les cervicales ou la mâchoire, sont des comportements récurrents pour atténuer la douleur.

- ITW 5 : « J'ai besoin d'être seule, je pourrais être méchante »
- ITW 10 : « Ça irradie derrière l'œil, des fois j'ai envie de m'arracher l'œil, je suis obligée de le masser. »

Les patientes partagent par ailleurs des stratégies pour atténuer la douleur, telles que le repos dans le noir, l'utilisation de bains chauds, l'application de baume du tigre, et le recours à des médicaments spécifiques.

- ITW 1 : « Il n'a que dormir qui me soulage, ou trouver de la fraîcheur, une position qui fait du bien »
- ITW 2 : « Pour me soulager je me masse les cervicales et la mâchoire car la douleur descend »
- ITW 4 : « Je dois m'allonger dans le noir, sans bruit, aucune lumière. Ce qui me fait du bien c'est le frais. J'ai remarqué aussi que les bains et l'eau me faisaient du bien. Le fait de me relâcher dans un bain très chaud me fait du bien. »
- ITW 12 : « Je me mettais dans le noir avec un gant froid sur le front.

## Variabilité des crises

En écoutant chacun des témoignages, on se rend compte de la diversité immense des crises entre chacune des patientes mais aussi chez une même patiente. Les descriptions mettent en évidence la variabilité des crises, avec des niveaux d'intensité différents, des déclencheurs spécifiques, et des symptômes qui peuvent évoluer avec le temps :

- ITW 3 : « J'ai des douleurs au niveau des tempes plus ou moins importantes »

Les crises varient notamment en termes de durée. Les descriptions soulignent la durée variable des crises, allant de quelques heures à toute la journée, et comment la douleur peut évoluer au fil du temps :

- ITW 12 : « En général ça peut durer plusieurs heures à toute la journée »
- ITW 13 : « Ça durait toute la journée. Je vivais avec vraiment »
- ITW 10 : « Ça va durer cinq à dix heures »



La fréquence d'apparition des crises n'est elle aussi pas monotone, et peut varier de quelques crises pendant l'année :

- ITW 9 : « Ça arrive par cycle, la dernière fois c'était il y a deux semaines, et la fois d'avant c'était il y a huit mois »
- ITW 11 : « aujourd'hui j'en fais moins, trois ou quatre dans l'année. Plus jeune, j'en faisais six ou sept dans l'année »

À plusieurs fois par mois :

- ITW 2 : « Une fois tous les 15 jours »
- ITW 5 : « Presque tous les mois en étant adolescente, puis à présent c'est beaucoup plus espacé »
- ITW 12 : « Une fois toutes les semaines à tous les 10 jours. Dernièrement, la fréquence a augmenté, les douleurs sont plus diffuses »

Voire tous les jours :

- ITW 8 « Tous les jours »
- ITW 13 : « Avant je vivais avec, j'en avais tous les jours, c'était très rare que je n'ai pas de migraine »

L'apparition des crises évolue au grès des contextes de vie, que ce soit pendant la grossesse :

- ITW 1 : « Une seule depuis la fin de la grossesse »
- ITW 4 : « Zéro pendant la grossesse. Après les grossesses : de temps en temps, liées au règles (juste avant) mais beaucoup moins qu'une fois par mois »

Pendant des périodes de stress :

- ITW 1 : « Une par semaine en période de stress. »
- ITW 6 : « En ce moment ça va, une tous les un mois et quelques. En prépa, c'était bien un par mois voire deux. En école, beaucoup plus souvent : des petites plus deux ou trois grosses par mois autour des règles »

En fonction du cycle menstruel ou de la contraception :

- ITW 3 : « Avant la pilule, j'en avais quasiment à chaque cycle, de manière plus ou moins forte... Depuis la pilule, une fois tous les deux mois, voire un peu moins »
- ITW 4 : « Au collège c'est arrivé avec les règles : 1 fois par mois. Au lycée ça a augmenté : des fois 3-4 fois par mois. »

- ITW 14 : « Au moins 1 fois par mois depuis la pilule. Et avant un peu plus, groupé autour des règles »

Ou encore de la ménopause :

- ITW 7 : « Ça dépend, des fois 3 dans la semaine, des fois plusieurs semaines sans. Surtout en ce moment dans le contexte de pré ménopause c'est variable ».

#### 4- VÉCU DE LA MALADIE : IMPACT PSYCHOLOGIQUE ET CHARGE MENTALE

##### **La migraine par les migraineuses**

Pour approfondir notre compréhension de la perception qu'ont les patientes de leur maladie, il leur a été demandé de formuler leur propre définition de la migraine. Les termes qu'elles emploient reflètent de manière assez précise leur expérience et l'influence de la maladie sur leur quotidien. De manière surprenante, la plupart des patientes ne la considèrent pas comme une affection chronique, mais plutôt comme une condition temporaire. Certaines mettent en avant l'impact immédiat et significatif de la migraine sur leur vie quotidienne :

- ITW 1 : « Je ne considère pas ça comme une maladie, mais un état à un moment donné... Par contre si ça m'arrivait tous les jours il faudrait m'enfermer. »
- ITW 3 : « Des maux de tête très douloureux qui t'empêchent d'avoir une vie normale quand ça t'arrive. »
- ITW 4 : « Mal de tête excessif. Pour moi c'est une difficulté comme les règles : les femmes sont inégales aux hommes à cause des règles, la migraine c'est pareil, c'est pas une maladie »
- ITW 6 : « C'est une crise qui est super handicapante quand elle arrive qui est douloureuse, compliquée à gérer »
- ITW 5 : « Je n'ai jamais pensé la migraine comme une maladie. C'est la roulette russe, c'est un arrêt total de la vie »
- ITW 7 : « Je ne vois pas ça comme une maladie car ce n'est pas chronique, mais plutôt comme un événement très handicapant qui survient »
- ITW 9 : « Quand ça arrive, c'est un ennemi qu'on doit combattre. C'est plus nous contre les autres, c'est nous contre la migraine, alors que t'es affaiblie. T'es en guerre comme une partie du ton corps qui atteint ton cerveau. Quand j'ai la migraine je suis en combat. Et la question c'est est-ce que je vais réussir ou est-ce que c'est elle qui va me mettre KO. »

Pour d'autres cependant, la migraine est considérée plus sévèrement comme une maladie voire même un handicap quotidien :

- ITW 2 : « Des maux de tête, une douleur diffuse, invalidante, chronique car ça revient, mais par crises aiguës. On peut parler de handicap car ça t'empêche de faire quelque chose »
- ITW 11 : « C'est un handicap ponctuel. Pour moi c'est clairement une maladie. Je dois ralentir mon train de vie et je peux plus faire ce que je dois faire »
- ITW 13 : « C'est un fardeau »
- ITW 14 : « C'est un mal de crâne durable qui est handicapant »

### **Prospectives**

Face à leurs crises, les patientes appréhendent le futur de différentes manières. Quelques-unes d'entre elles expriment un fort sentiment de résignation, avec l'idée que la migraine est une condition permanente, et que malgré les traitements essayés, l'issue demeure plutôt négative :

- ITW 1 : « Je ne vois pas comment ça ne pourrait plus m'arriver »
- ITW 2 : « Non » « J'ai pas espoir que ça s'améliore mais j'ai peur que ça s'aggrave »
- ITW 9 : « Je suis fataliste ... ça (la migraine) va être une très longue amie »
- ITW 10 : « Je sais que je vais rester toute ma vie avec ça. À moins qu'il y ait de gros progrès en recherche »
- ITW 11 « Je ne pense pas guérir mais qu'il faut que je trouve un bon combo pour subir le moins possible »

Certaines montrent une attitude d'adaptation face à la migraine. Bien qu'il y ait un espoir d'amélioration, ces femmes reconnaissent la chronicité de la maladie et cherchent des moyens de minimiser l'impact plutôt que d'espérer une guérison complète.

- ITW 8 : « J'avais un gros sentiment de fatalité jusqu'à récemment avec l'Emgality®, peut-être à tort... J'ai beaucoup d'espoir »
- ITW 11 : « J'avais un peu d'espoir sans trop y croire en changeant de pilule. Et quand je vois que même ça, ça ne marche pas, je me dis que comme beaucoup de maladies chroniques, je ne pense pas guérir mais qu'il faut que je trouve un bon combo pour subir le moins possible. »

Enfin, un groupe montre un optimisme, une expérience de soulagement temporaire, ou l'espoir de voir la situation s'améliorer avec des événements tels que la ménopause. Ces femmes envisagent des solutions et des traitements comme des moyens de vivre avec la migraine plutôt que de simplement s'y résigner. Certaines répondantes mentionnent l'expérience de membres de la famille, tels que les mères ou les grands-parents, comme source d'espoir. Si un membre de la famille a connu une amélioration des migraines avec l'âge, cela peut influencer positivement l'espoir de guérison.

- ITW 7 : « Oui, avec la ménopause qui arrive. J'espère que ça fera comme pour ma mère »
- ITW 11 : « Mon père m'a rassuré il m'a dit qu'à partir de ses 30 ans il n'en avait plus jamais faite, alors peut être que ce sera le cas. »
- ITW 14 : « Je pense que je serai toujours migraineuse, mais je pense que des traitements permettent de faire avec. Ma grand-mère m'a dit que ça s'était arrêté a presque 80 ans »

L'accent est mis sur l'adaptabilité personnelle et la recherche constante d'un équilibre. Certaines femmes expriment la conviction qu'elles peuvent trouver les bonnes stratégies et ajustements pour minimiser l'impact des migraines sur leur vie quotidienne. D'autres femmes expriment un espoir de guérison, souvent lié à des circonstances spécifiques comme la grossesse, la ménopause, ou l'utilisation de traitements spécifiques.

- ITW 3 : « J'ai l'espoir de guérir avec une grossesse »
- ITW 4 : « Jusqu'aux filles c'était un sentiment de fatalité, une récurrence qui était intégrée dans ma vie. Et maintenant que j'en ai beaucoup moins ça va »
- ITW 5 : « J'ai l'impression d'être guérie : j'ai trouvé une solution avec le paracétamol ou l'ibuprofène. »

On remarque que, qu'elles adoptent une perspective fataliste ou optimiste, ces femmes ne semblent pas considérer les avantages potentiels d'un suivi médical. Les plus fatalistes, ayant fait l'expérience de traitements infructueux, renoncent à toute démarche thérapeutique, persuadées qu'il suffit d'accepter les crises lorsqu'elles surviennent. En revanche, les plus optimistes fondent leur positivisme sur des éléments indépendants du système de soins, tels que leur propre gestion des facteurs de risque ou l'anticipation d'événements susceptibles de réduire les crises (grossesse, ménopause). Face à cette constatation, il serait envisageable d'instaurer une meilleure prise en charge de ces patientes dès leur rencontre à l'officine, en

les motivant, les orientant vers de nouveaux professionnels de santé et en leur recommandant de nouvelles approches thérapeutiques.

### **La migraine empêche tout**

La migraine a un impact significatif sur plusieurs aspects de la vie quotidienne : cela inclut l'incapacité de conduire (ITW 2), de cuisiner (ITW 3), de travailler sur l'ordinateur (ITW 2), de lire (ITW 9). Les conséquences se font ressentir tant sur la vie sociale, que professionnelle et personnelle. Les femmes font face à des défis variés et adaptent leurs comportements pour gérer au mieux la maladie. Les crises restreignent pour certaines femmes absolument toutes les activités possibles, même les plus simples :

- ITW 3 : « Un peu tout. Je ne cuisine même pas, je vais au lit. J'annule tous mes plans, on ne peut pas avoir une discussion normale, rien que parler c'est compliqué »
- ITW 4 : « Tout. Du moment où j'ai la migraine je ne peux plus rien faire. Même parler est une bataille »
- ITW 7 : « Tout ! »
- ITW 10 : « Tout, la vie s'arrête »
- ITW 14 : « Elle m'empêche de profiter pleinement et d'être vraiment au top de mes capacités physiques et mentales. »

L'impact de la migraine sur la vie sociale est souligné. Les femmes rapportent annuler des rendez-vous, s'isoler pendant les crises, et ne pas pouvoir profiter pleinement de moments sociaux. Les symptômes, tels que la sensibilité accrue aux odeurs, rendent parfois les interactions difficiles. Les activités de loisirs et les moments de plaisir personnel sont également touchés.

- ITW 6 : « Ça m'isole : quand ça m'arrive je vais dans ma chambre et je dors, alors que j'aurais pu faire autre chose que rien. Ça me rend triste de rentrer du travail et de ne rien pouvoir faire derrière »
- ITW 8 : « Le plus gros impact est sur la vie sociale : le loisir, le plaisir. »
- ITW 9 : « Pour des sorties avec des amies, je reporte, le bruit ambiant des bars accentué la migraine si la famille vient et qu'il y a des enfants, je reste dans ma chambre. »

Sur le plan professionnel, on retient notamment la difficulté à « utiliser le cerveau », à travailler sur un ordinateur, à lire, et à maintenir une productivité normale. Certaines femmes évoquent également des défis dans la gestion des études et du travail.

- ITW 9 : « De travailler correctement. »

### **Le rapport aux autres**

Comme nous l'avons vu, la crise arrivant, elle frappe de plein fouet le quotidien des patientes, et a un impact non négligeable sur leur vie sociale. Ainsi, certaines femmes expriment le besoin de se retirer et de gérer la crise de manière autonome. Elles préfèrent être seules dans leur bulle et demandent aux autres de ne pas leur donner de conseils, soulignant leur capacité à se gérer elles-mêmes pendant la crise.

- ITW 1 : « Je me renferme, j'ai besoin de me retrouver seule dans ma bulle, ne me donnez pas de conseils je me gère »

Il y a une appréhension de l'impact que la migraine peut avoir sur les interactions sociales. Les femmes mentionnent qu'elles deviennent moins disponibles, moins bavardes et moins réactives pendant une crise. Il y a une préoccupation quant à l'altération temporaire de leur comportement habituel.

- ITW 2 : « Je panique car je ne vais pas être comme je suis normalement : je serai moins disponible, moins bavarde, je vais moins facilement répondre, je vais moins rigoler »
- ITW 3 : « C'est pénible, je me sens un peu faible vis à vis des autres. Ça arrive encore, il va falloir que j'explique" »

À l'inverse, certains témoignages expriment une acceptation pragmatique de la réalité de la migraine. Les patientes mentionnent qu'elles font ce qu'il faut pour gérer la crise et qu'elles n'éprouvent pas nécessairement de ressentiments envers les autres.

- ITW 7 : « Je m'en fiche, j'ai tellement mal... »
- ITW 12 : « Je me sens bien. Mais j'ai aussi la chance au quotidien d'être entourée par des professionnels de santé »
- ITW 14 : « Non ça va »

Une réaction émotionnelle variée est observée, allant de l'énerverment à la résignation. Certaines mentionnent simplement prendre un médicament et ne pas en parler, tandis que d'autres ressentent une certaine frustration face à la répétition de la situation.

- ITW 4 : « Ce qui m'embête c'est que la migraine arrive et je sais que tout mon planning va être chamboulé, que tout ce que j'avais prévu de faire c'est impossible. Tu te dis toujours « ça fait chier » »
- ITW 8 : « Ça m'énerve « Encore, ça me tombe dessus » »
- ITW 11 : « Le fait de ne pas être comprise des fois, même par rapport à des gens que je connais depuis longtemps, comme par exemple mon copain... de devoir répéter les choses, c'est insupportable »
- ITW 13 : « Je me dis « ah fait chier » »

Par ailleurs, certains témoignages reflètent une frustration liée au manque de compréhension de la part des autres. Il est mentionné que certaines personnes minimisent la gravité de la migraine, ce qui peut générer un sentiment d'incompréhension et de frustration. Le besoin de soutien est également souligné, même si certaines femmes indiquent ne pas avoir toujours reçu le soutien souhaité.

- ITW 5 : « Mais par contre je suis pas sûre d'avoir eu beaucoup de soutien non plus : on ne m'embêtait pas quand j'allais me coucher, mais le lendemain on ne me demandait pas forcément si ça allait , on passait vite à autre chose. »
- ITW 11 : « J'ai vraiment l'impression de ne pas être comprise » « Je n'arrivais pas à parler et les gens rigolaient, et moi j'étais à la limite de pleurer » « Plusieurs fois je me suis dit ils doivent penser que j'en fais des caisses alors que j'en fais vraiment pas des caisses, c'est insoutenable »

### **La vie entre les crises**

La migraine est-elle seulement un enchaînement plus ou moins fréquent d'épisodes douloureux ? Pour le savoir, il a été demandé aux patientes si la maladie impactait aussi leur vie en dehors des périodes de crise. On constate alors que même les jours où la céphalée n'est pas présente, la migraine impacte les femmes sur le plan psychologique. Quand la crise et les symptômes accompagnant ne sont pas présents, certaines ressentent un soulagement mêlé à un stress anticipatoire. Elles mentionnent une vigilance quotidienne, notamment lorsqu'elles ressentent des signes avant-coureurs :

- ITW 1 : "Soulagée oui, mais avec le stress : j'ai pas la migraine mais j'ai le stress de l'avoir »
- ITW 4 : « Soulagée, c'est tellement la libération quand ça s'arrête »

- ITW 10 : « J'ai eu ce stress les premières années, j'essayais de faire gaffe a tout. »  
Certaines femmes anticipent les périodes à risque, comme l'approche des règles, et prennent des mesures préventives. Cela peut inclure l'adoption de comportements spécifiques pour éviter des déclencheurs potentiels liés au stress. La gestion quotidienne pour éviter les migraines est décrite comme une charge mentale pour certaines femmes. Elles pensent à leur traitement, anticipent sur les événements à venir, et adaptent leur mode de vie pour minimiser les risques.

- ITW 1 : « On se lève en se disant « houla attention aujourd'hui est ce que ça va déraiper ou pas ? » »
- ITW 3 : "Après c'est vrai que quand j'en faisais souvent j'appréhendais l'approche des règles. Il y avait des périodes où j'angoissais. Je prenais des mesures, j'anticipais »
- ITW 6 : « Au quotidien j'ai une charge mentale sur comment t'essaies de vivre au quotidien pour pas que ça m'arrive »
- ITW 7 : « Mini charge mentale : toujours avoir le traitement sur soi. Quand des événements arrivent, je me dis « j'espère que je n'aurais pas de migraine » »
- ITW 11 : « Dans les périodes où je me sens un peu fatiguée, je suis pas stressée mais je fais attention car c'est là que je me dis que ça va pas louper »
- ITW 13 : « Avant, quand les crises étaient quotidiennes, je faisais attention surtout à mon sommeil et je me forçais à boire. J'y pensais tous les jours mais ça ne me stressait pas »
- ITW 14 : « Avec l'alcool oui, j'ai totalement limité ma consommation d'alcool car j'ai trop peur. Je suis quelqu'un de beaucoup dans le contrôle, et avec l'alcool c'est le cas. J'anticipe. »

Les réponses reflètent par ailleurs une évolution dans la perception de la migraine avec le temps. Certaines femmes mentionnent avoir ressenti du stress dans les premières années, mais avec l'expérience, elles ont appris à coexister avec la migraine et à ajuster leurs attentes. La plupart parlent au passé (emploi de l'imparfait, « avant ») : l'amélioration dû à l'arrivée d'un traitement, d'une pilule ou tout simplement une évolution favorable dû à l'avancée en âge, permet de relativiser sur les crises angoissantes vécues plus jeune.

- ITW 10 : « J'ai eu ce stress les premières années, j'essayais de faire gaffe a tout. Et après, quand je voyais que de toute façon ça se déclenchait j'ai tout arrêté »



Certaines femmes adoptent une perspective de fatalisme et d'acceptation de la possibilité d'une nouvelle crise. Elles ne se laissent pas totalement submerger par l'appréhension et continuent à vivre normalement, tout en restant conscientes des signaux potentiels.

- ITW 12 : « Non, j'accepte que c'est possible que ça arrive »
- ITW 8 : « Ça fait tellement partie de ma vie quotidienne, que c'est la fatalité, j'ai pas l'impression que ça ait créé un stress, je fais quand même. J'espère ne pas en avoir, mais j'essaie de ne pas arrêter ce que je suis en train de faire »

Les patientes l'ont compris, leur mode de vie devrait être irréprochable afin de minimiser l'apparition de crises fréquentes. Leur comportement entre les crises en est la preuve. Plusieurs femmes mentionnent qu'elles ne se privent pas de vivre normalement, mais qu'elles prennent des précautions. Cela peut inclure des actions telles que porter des lunettes de soleil, réduire le volume sonore, et éviter certaines sources de stress.

- ITW 1 : « Je ne m'empêche pas de faire, mais je prends des précautions. »
- ITW 11 : « À la rigueur j'essaie de me coucher un peu plus tôt, car je sais que le sommeil joue. Mais sinon mon rythme de vie de manière générale, je ne me prive pas ».

Certaines femmes intègrent des ajustements dans leur quotidien pour prévenir les migraines, tels que le port systématique de lunettes, la lecture de documents sur papier, et le maintien d'une hygiène de vie exemplaire :

- ITW 4 : « Je fais tous les efforts pour éviter la migraine »
- ITW 10 : « C'est des petits détails, je m'écoute, j'essaie de prendre soin de moi, je me repose, j'essaie de faire des bonnes nuits, je m'hydrate énormément, je porte bien mes lunettes, et surtout je mets des lunettes de soleil. »
- ITW 13 : « Le sommeil, car vraiment ça changeait beaucoup ».

Des patientes adoptent une approche proactive en identifiant et gérant les facteurs déclenchants potentiels. Elles boivent beaucoup d'eau, prévoient des moments de repos, et adaptent leur environnement en fonction des signes annonciateurs d'une crise imminente.

- ITW 3 : « Dans des journées où je sais que je vais être fatiguée, je vais mettre mes lunettes systématiquement, je vais essayer de lire plus de choses sur papier »
- ITW 2 : « Je bois beaucoup d'eau, je me prévois un créneau pour me reposer, je ne mets pas de musique (chose qui n'arrive jamais) »

Certaines femmes expriment un sentiment de culpabilité si elles estiment que leur hygiène de vie n'est pas irréprochable. Elles se responsabilisent et considèrent que certains choix de vie peuvent influencer la survenue des migraines

- ITW 6 : « Ça me fait culpabiliser si mon hygiène de vie n'est pas irréprochable car c'est à cause de ça que les migraines arrivent. Si je dors pas assez, si je bois de l'alcool. Si ça revient je me dis bah voilà fallait pas faire ça comme ça, fallait se reposer, ça fait une charge mentale en plus »

L'évolution des habitudes est mentionnée, avec des femmes expliquant qu'elles ont pu changer leurs comportements au fil du temps. Des ajustements dans la consommation d'alcool ou les habitudes de sommeil sont cités comme des exemples de ces changements

- ITW 9 : « Avant oui mais là non. Depuis le covid je me dis que je vais pas me retenir pour ça. Si on continue comme ça on donne encore plus de pouvoir à la migraine, alors qu'elle a déjà assez de place dans notre vie »

Les réponses reflètent une variété d'approches dans la gestion de la période inter-crise pour éviter la survenue de migraines. Des précautions sont prises, mais les femmes soulignent également l'importance de ne pas se priver excessivement et d'adopter des stratégies qui s'insèrent dans leur vie quotidienne. La relation complexe entre le mode de vie, les facteurs déclenchants et la migraine est perceptible dans ces expériences individuelles.

On observe que la migraine a un impact non seulement pendant les crises, mais aussi durant les jours sans épisode aigu. En se concentrant spécifiquement sur le sexe féminin, il est légitime de se questionner sur l'éventualité que, outre les crises migraineuses et le stress inter-crise, les règles et leurs symptômes associés ajoutent des jours au cours desquels la vie quotidienne des femmes est entravée. Sur une période de 28 jours correspondant à un cycle menstruel typique, deux des quatorze patientes interrogées révèlent souffrir quotidiennement, et une plus de dix jours. La majorité des femmes interrogées (5 sur 14) déclarent être handicapées dans leur quotidien pendant dix jours par cycle, représentant ainsi un tiers de leur vie. Enfin, chez les patientes pour lesquelles les migraines sont moins fréquentes et les règles moins douloureuses, on compte quatre personnes souffrant sept jours par cycle ou moins. Deux patientes estiment par ailleurs ne jamais être défavorisées.

## **L'expérience du sexisme**

La majorité des femmes interrogées n'ont pas fait l'objet de remarques sexistes en raison de leur migraine. Une patiente mentionnée plutôt un manque de compréhension

- ITW 2 : « Mon copain ne comprenait pas, mais j'ai pas eu de remarques sexistes »

Une patiente évoque un cas isolé de remarque sexiste, mais cela est présenté comme une occurrence unique.

- ITW 6 : « Non, il y a une seule fois où mon père m'avait fait une remarque sexiste mais c'est la seule »

Enfin, une patiente rapporte avoir été confrontée à des remarques sexistes dans un contexte médical et au travail. Cela inclut une remarque d'un gynécologue sur les règles et des commentaires dévalorisants de collègues au travail.

- ITW 9 : « Y'a un gynécologue qui m'a dit « toutes les femmes ont des règles, pourquoi vous c'est comme ça ? ». Lui, je suis plus jamais retournée le voir. Des anciens collègues : « de toutes façons vous les femmes vous avez tout le temps mal à la tête » « on peut pas vous parler », « de toutes façons je suis sûre que t'as tes règles toi » »

## 5- RÉPERCUSSIONS SOCIALES

### **Sur le plan familial et amical**

Pour 13 patientes sur 14, la migraine est présente chez des membres de la famille. L'ensemble des patientes semble être soutenue par leur entourage. Cela est d'autant plus facilité lorsque les personnes sont-elles-même migraineuses ou bien travaillent dans le milieu de la santé.

- ITW 2 : « Des fois quand j'ai une migraine j'envoie un message à ma mère ou à ma sœur et elles vont compatir »
- ITW 9 : « Mes amis qui travaillent dans la santé oui »
- ITW 11 : « Complètement soutenue. Mon père était très compréhensif. La maison c'était le cadre de soin »

Certaines femmes mentionnent que leurs amies sont au courant de leur condition migraineuse, suggérant une communication ouverte avec leur cercle social. Elles reconnaissent se créer des pressions sociales internes, craignant de passer pour la personne

qui ne veut pas sortir. Cela met en évidence le poids des attentes sociales et la stigmatisation perçue liée à la condition migraineuse.

- ITW 1 : « Les copines sont au courant »
- ITW 6 : « Non c'est pas de décevoir et de manquer, c'est moi qui suis triste de manquer un truc. Des gens ont déjà été déçu que j'annule à la dernière minute car ils auraient souhaité que je sois là »

D'autres n'osent pas du tout en parler :

- ITW 8 (question 37) : « C'est plus au travail ou c'est mal compris, peut être aussi car j'en parle moins, j'ai pas envie de m'étendre sur le sujet dans le milieu professionnel. C'est difficile, je n'ose même pas en parler, car je ne pense pas recevoir le même soutien que dans le cercle privé »

Certaines femmes évoquent le fait de manquer des événements importants en raison de la migraine, soulignant qu'elles n'ont souvent pas le choix. Cela souligne la contrainte imposée par la condition migraineuse.

La question du rôle de mère est abordée, avec des femmes évoquant des frustrations liées à l'incapacité d'assumer pleinement leur rôle lors des crises. Cependant, certaines adaptent leurs comportements pour minimiser l'impact sur leur famille.

- ITW 1 : « Des fois c'est frustrant de ne pas arriver à assumer son rôle de mère »
- ITW 4 : « Ouais, mais c'est tellement aléatoire, et je l'assume tellement par ailleurs »

Les réponses reflètent une gamme d'émotions, allant de la tristesse personnelle à la frustration et à la résilience. La communication ouverte avec l'entourage semble jouer un rôle important, tout comme l'acceptation de la condition migraineuse en tant que réalité de vie. Les femmes abordent également les adaptations qu'elles ont pu faire pour gérer au mieux leurs obligations malgré la migraine.

### **Sur le plan professionnel**

Dans le cadre du travail, les patientes adoptent différents comportements vis-à-vis de leur employeur. Certaines femmes semblent gérer leur migraine de manière autonome sans l'informer. Elles prennent des mesures pour soulager leurs symptômes, comme prendre un médicament, et estiment que cela n'a pas eu de répercussions sur leur travail.

- ITW 1 : « Je ne sais pas si ma cheffe est au courant : j'ai toujours réussi à gérer et si je suis au fond du fait-tout je peux partir. Quand j'ai mal à la tête je le dis, on ne m'embête pas avec ça »
- ITW 5 : « Non il n'est pas au courant. Si ça doit m'arriver au travail, je prends un Doliprane® et j'attends que ça passe »
- ITW 6 : « Non, j'en ai jamais parlé. J'ai toujours fait en sorte de partir, je peux me mettre en télétravail quand je veux »

D'autres ont choisi de communiquer ouvertement avec leur employeur au sujet de leur migraine. Il paraît facile de prévenir quand une crise arrive, ou de prévenir en amont en expliquant la situation et les mesures qu'elles prennent pour y faire face. Elles peuvent adopter une approche proactive en prévenant leur employeur de la nature imprévisible de la migraine et expliquent que c'est quelque chose qu'elles ne peuvent pas anticiper et qu'elles peuvent être amenées à quitter le travail en raison d'une crise. Les réactions sont globalement positives. Certains employeurs sont décrits comme compréhensifs et accommodants, ne posant pas de problème lorsque les employées doivent partir en raison de migraines.

- ITW 4 : « On ne me l'a jamais reproché car ils me connaissent : j'étais investie le reste du temps, et quand j'avais la migraine il fallait presque me ramener chez moi, on savait que ce n'était pas de la comédie »
- ITW 9 : « Je le dis oui. Je préviens que c'est que chose que je ne peux pas anticiper, je ne peux pas prévenir »
- ITW 11 : « En général quand je sens que ça arrive je le dis direct et je fais en sorte de pouvoir partir dès que je peux. J'ai juste pas le choix. J'ai eu de la chance j'ai toujours été bien comprise »

Les réponses dépeignent une variété d'approches concernant la communication autour de la migraine au travail, allant de la gestion autonome à une communication ouverte. Les réactions positives des employeurs sont soulignées, mettant en évidence l'importance de la compréhension et de la flexibilité dans le contexte professionnel. La majorité des patientes n'ont donc jamais eu de remarque négative à ce sujet où n'ont même jamais eu besoin d'en parler. On remarque que le fait d'avoir un ou une collègue migraineuse ou encore de travailler dans le milieu de la santé facilite la compréhension des tiers. Deux patientes ressentent cependant une incompréhension de la part de leurs collègues :

- ITW 3 : « Une fois je suis rentrée, je me souviens que mes collègues avaient parlé « elle rentre pour des maux de tête » ça m'avait fait bizarre, car je me suis dit « ils ne réalisent pas » »
- ITW 8 : « C'est plus au travail où c'est mal compris, peut être aussi car j'en parle moins, j'ai pas envie de m'étendre sur le sujet dans le milieu professionnel. C'est difficile, je n'ose même pas en parler, car je ne pense pas recevoir le même soutien que dans le cercle privé ».

Si elle ne semble pas impacter trop fortement les liens sociaux avec l'employeur ou plus globalement l'entourage professionnel des patientes, ses répercussions se font ressentir sur la productivité en elle-même. Certaines participantes indiquent une diminution de leur capacité à travailler efficacement, caractérisée par une réduction du temps de travail, une baisse de la patience et une moindre assiduité.

L'inconfort lié à la migraine semble également entraîner une fatigue visuelle, avec des mentions spécifiques d'une sensibilité accrue à l'écran. Lorsque les femmes optent pour le télétravail, c'est souvent en vue de se reposer plutôt que de travailler. Cela suggère que la migraine peut rendre difficile, voire impossible, la réalisation de tâches professionnelles même en travaillant à distance.

- ITW 6 : « Quand je pars en télétravail c'est pour rester chez moi tranquille et me reposer, donc oui je ne peux pas bosser. »

Des femmes ont déclaré avoir dû écourter leur journée de travail en raison de la migraine, voire devoir rentrer chez elles. Cela suggère une incapacité à maintenir la productivité habituelle en présence de migraines.

- ITW 4 : « Le boulot s'arrête »

Certains évoquent la nécessité de faire des pauses ou de prendre des siestes pour atténuer les symptômes, entraînant une réduction du temps effectivement consacré au travail.

Des femmes rapportent avoir dû écourter des repas professionnels et manquer des échéances pour le travail. Cela souligne les défis que la migraine peut poser dans le maintien d'engagements professionnels et sociaux. La fréquence des crises semble influencer la perception de décevoir. Certaines femmes mentionnent que, parce que les crises ne sont pas fréquentes, elles n'ont pas le sentiment de décevoir régulièrement.

- ITW 2 : « J'ai dû écourter des repas professionnels »
- ITW 3 : « Non ça va car ce n'est pas trop fréquent »

- ITW 4 : « J'ai eu loupé des échéances pour le boulot, des anniversaires. J'ai tellement pas le choix »

Les participantes signalent par ailleurs des expériences différentes en fonction de leur contexte, notamment entre le travail et les études. Les conséquences de la migraine semblent avoir été plus complexes et difficiles à gérer pendant les études, avec des mentions d'examens manqués et de complications administratives.

- ITW 6 : « Quand ça m'a le plus embêté, c'était pendant mes études, où j'ai loupé des exams, ça été compliqué en terme administratif, j'aurais dû l'expliquer à l'école »

Certaines femmes rapportent avoir réussi à passer des examens, y compris des concours d'envergure, malgré la présence de migraines. L'utilisation de médicaments tels que les triptans est mentionnée comme une stratégie permettant de gérer les symptômes.

- ITW 8 : « J'ai passé tous les examens de ma vie avec migraine, sous triptan. Le stress accentuant. Mon concours d'avocat j'ai passé tout ça sous migraine ».

Les réponses montrent que la migraine peut avoir des impacts significatifs sur la vie professionnelle et académique des femmes interrogées, allant de la diminution de la productivité à des interruptions plus graves. Les stratégies de gestion varient, mais la compréhension et le soutien de l'environnement professionnel semblent jouer un rôle crucial dans la manière dont les femmes parviennent à composer avec la migraine au travail ou pendant leurs études.

Nous avons déjà pu constater l'importance de la mise en place de mesures préventives afin de minimiser l'apparition des crises. Si le besoin s'en fait ressentir, l'ensemble des patientes a la possibilité d'améliorer son poste de travail afin de minimiser les risques de crise :

- ITW 1 : « Lunettes de soleil si trop de lumière »
- ITW 4 : « Au travail je mets la lumière bleue sur l'ordinateur, j'éteins les néons et j'allume les spots »
- ITW 8 : « J'ai pas mal réduit le rétro-éclairage, j'ai des verres pour la lumière bleue »
- ITW 11 : « Sur site, je peux baisser les rideaux et la luminosité des écrans. Ma co-bureau elle ne dira rien. C'est adaptable. J'ai un siège qui bascule »

Par ailleurs, l'ensemble des patientes a la possibilité d'aménager son emploi du temps en fonction des crises. Celles pouvant exercer leur métier en télétravail bénéficient de l'avantage du confort de travailler à domicile :

- ITW 8 : « Je vais très peu en présentiel je suis chez moi quasiment tout le temps en télétravail, en grande partie à cause de la migraine et de la fatigue associée. »
- ITW 12 : « Oui. J'ai de la chance car je fais du télétravail, si j'ai envie de faire une heure de sieste je peux la faire ça ne se remarquera pas »

Pour celles dont les crises arrivent sur leur lieu de travail, elles n'ont pas le choix :

- ITW 11 : « Je dis que là c'est pas une option, que je sais très bien comment ça se passe et qu'il faut vraiment que je rentre chez moi »
- ITW 14 : « Avec ce métier, quand j'ai une migraine je ne peux pas assumer mon travail, donc je n'y vais pas, l'entourage est compréhensif »

### **Sur le plan économique**

Pour la grande majorité des patientes (12 sur 14), la migraine n'a pas d'impact sur le plan économique. Une patiente estime cependant que la consommation d'ibuprofène revient cher :

- ITW 5 : « Les boîtes d'Advil® coûtent cher. Avant on ramenait des États-Unis en boîte de 500 comprimés. Maintenant on ne va plus aux États-Unis, on a un nouveau plan, on sait qu'au Royaume Uni c'est 50 centimes les 18. On flippe dès qu'il y a des manques donc on prend les devants (avec son conjoint). On peut dire qu'il y a la charge mentale du paracétamol ».

Une autre patiente constate une perte économique au niveau des jours non travaillés :

- ITW 7 : « Oui, il y a des pertes à cause des jours d'arrêt. J'ai un CDD dans une autre pharmacie pour faire du dépannage, si je peux pas y aller un jour, je perds une journée de travail que je ne peux pas rattraper ».

## III.C- QUE DOIT-ON RETENIR ?

### 1- D'APRÈS LES PATIENTES

« Laissez-nous tranquilles » : Une répondante exprime le besoin d'être laissée tranquille en tant que migraineuse, soulignant que la condition ne l'empêche pas de vivre pleinement.



Cependant, cela peut aussi indiquer une frustration liée au manque de compréhension ou de sensibilisation de la part des autres.

« Communiquer plus pour que les autres se rendent compte » : Une participante souligne l'importance de parler ouvertement de la migraine pour éviter de la minimiser. Elle considère que la migraine a un impact significatif sur sa vie et aborde même la question du congé menstruel comme étant pertinente. Une autre patiente mentionne le besoin d'une communication accrue au travail ou à l'école pour faciliter la prise en charge des problèmes liés à la douleur chronique. Cela souligne la nécessité de sensibiliser les institutions à la migraine et aux besoins spécifiques des personnes concernées. Une autre contributrice souligne l'importance de surveiller les signes de migraine chez les enfants, soulignant une préoccupation maternelle. Cela met en lumière le besoin de sensibilisation auprès des parents sur la possibilité de migraines chez les enfants. Enfin, il est souligné qu'il serait bénéfique que la migraine soit mieux reconnue en tant que condition handicapante, évitant ainsi la confusion avec un simple mal de tête. Toutes mettent en évidence la nécessité d'une sensibilisation continue, d'une meilleure compréhension de la migraine en tant que condition handicapante, et de l'exploration de diverses approches de traitement, y compris les médecines douces. La communication au sein des environnements de travail et éducatifs est également identifiée comme un aspect clé pour faciliter la gestion de la migraine au quotidien.

## 2- PISTES DE RÉFLEXION POUR L'OFFICINE

La migraine est une maladie singulière, et la vie d'une personne migraineuse ne sera jamais monotone. Les variations touchent tous les aspects, que ce soient les symptômes, la fréquence des crises, les traitements, ou les facteurs favorisants, et cela d'une personne à l'autre, mais aussi tout au long de la vie d'une même patiente. Cette maladie fait ses premiers pas généralement à l'adolescence, une période complexe où les changements physiologiques laissent des empreintes notables sur la psychologie, le physique, et la pathologie migraineuse. Bien que la plupart des patientes aient la chance d'avoir un proche migraineux dans leur entourage, offrant soutien et considération, cela peut également présenter des désavantages.

Effectivement, on constate que la prise en charge se fait très fréquemment par automédication, sous les conseils des aînés. Cependant, les traitements parentaux ne sont pas nécessairement aussi efficaces chez leurs enfants. De plus, cette pratique retarde la première

consultation médicale, entravant ainsi une prise en charge personnalisée. Même en l'absence de consultation médicale, il est indispensable pour ces patientes de se rendre à la pharmacie. Dans ce contexte, il est envisageable que le pharmacien, en posant quelques questions, puisse guider ces patientes vers des traitements plus adaptés, un médecin pour un suivi optimal, ainsi que prodiguer des conseils sur les mesures hygiéno-diététiques. On remarque que les conseils dispensés au comptoir peuvent apporter une réelle valeur ajoutée au quotidien des patientes, particulièrement chez celles dont l'entourage n'est pas touché par la migraine. En effet, c'est au fil de nombreuses crises que les patientes apprennent à identifier les facteurs favorisant le déclenchement de la céphalée. Le mode de vie adopté par les patientes joue un rôle crucial dans la gestion des crises. Si le pharmacien prend le temps, en amont, d'énoncer les facteurs favorisants les plus connus, les attitudes à adopter lorsqu'elles surviennent, ainsi que les éléments permettant de diminuer la gravité des symptômes, cela permet aux patientes de mieux gérer leur maladie dès le début. De plus, étant donné que chaque situation est unique, la recommandation la plus judicieuse serait de mettre en place un agenda de crises pour rapidement identifier les spécificités propres à chacune.

Un autre aspect mis en lumière par l'étude concerne le parcours complexe que doivent suivre les patientes afin de trouver le traitement le plus adapté. Leur prise en charge mêle de l'automédication entraînant inévitablement un mésusage, à des tentatives de traitement avec des antalgiques classiques, des contraceptions, et des molécules initialement destinées à traiter d'autres pathologies. En ajoutant à cela les alternatives naturelles, on constate que le choix est extrêmement vaste, ce qui peut entraîner confusion, erreurs, voire du découragement. Une fois de plus, le pharmacien, agissant comme le carrefour entre les patientes et les médecins, entre les traitements en vente libre et les médicaments listés, joue un rôle crucial dans l'orientation et le soutien pour favoriser la meilleure prise en charge possible.

La section concernant les attentes envers le corps médical met en évidence une fois de plus le désir des patientes d'obtenir des conseils et un accompagnement lors de leur visite à la pharmacie. Leur relation avec les médecins est plus complexe. Tout d'abord, on observe qu'à l'instar de la diversité des symptômes possibles, les patientes doivent consulter plusieurs spécialistes, ce qui peut engendrer de la confusion et de l'anxiété. Dans ce contexte, le pharmacien peut apaiser et orienter les patientes. Une fois bien établi dans un quartier ou

une ville, il devient possible d'obtenir des informations sur les spécialistes compétents et d'en discuter au comptoir.

De plus, il est essentiel de souligner l'importance pour les patientes de communiquer systématiquement leur état de santé lors de chaque consultation. Une participante a révélé n'avoir jamais discuté de ses céphalées avec son gynécologue, une information capitale lors de la prescription d'une contraception hormonale. En outre, une seconde patiente a déclaré utiliser la contraception orale depuis plusieurs années, alors qu'elle est victime de crise migraineuses accompagnées de phases d'aura pendant lesquelles elle présente des signes neurologiques focaux. Ces symptômes représentent normalement une contre-indication à l'utilisation de cette forme de contraception en raison des risques thrombo-emboliques associés.

Enfin, pour celles qui manquent de motivation à explorer des options plus spécialisées, le pharmacien peut les encourager et les motiver à nouveau.

## PARTIE IV – AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE À L’OFFICINE

Malgré un impact individuel suffisamment mis en lumière tant par l’approche épidémiologique que par les tests individuels, la migraine est mal appréhendée en clinique, et plus particulièrement en soins primaires. Le pharmacien possède alors une position cruciale dans le parcours du patient migraineux, leur permettant une meilleure prise en charge via une réelle intégration dans le système de soins.

### IV.A- LA NÉCESSITÉ D’INTERVENIR À L’OFFICINE

#### 1- ÉTAT DES LIEUX : LES MIGRAINEUX SONT MAL PRIS EN CHARGE

Le contraste est flagrant : en dépit d’une prévalence élevée de personnes souffrant quotidiennement de migraines, ainsi que des progrès thérapeutiques majeurs, leur médicalisation demeure lacunaire. En France, près de 80% des migraineux n’ont jamais consulté spécifiquement pour leurs céphalées ou bien ont cessé de le faire : il y a donc 4 migraineux sur 5 qui n’ont pas de suivi médical. L’étude FRAMIG-3 met par ailleurs en exergue le fait que ce soit une maladie sous-diagnostiquée, car seulement 41% des personnes migraineuses françaises avaient conscience qu’elles l’étaient. Enfin, on constate l’état fataliste et découragé des patients : 50% d’entre eux ne prennent plus la peine de consulter un médecin, persuadés qu’il n’existe pas de traitement efficace. Cette faible médicalisation, en plus de ne pas donner l’opportunité aux patients de soulager leurs maux, est responsable d’une mauvaise qualité de vie, du handicap fonctionnel, ou encore d’une tendance à l’automédication pouvant entraîner comme nous l’avons déjà vu, le développement de céphalées chroniques quotidiennes (6)(9)(121)(53)(5).

Ainsi, les patients échappant à une médicalisation structurée sont nombreux à avoir recours à l’automédication. Que ce soit avec les médicaments d’un proche, ceux achetés en pharmacie ou prescrits sur une ancienne ordonnance sans rapport avec la migraine, près de la moitié d’entre eux s’automédiquent. Parmi les traitements disponibles, le choix des patients ne s’oriente malheureusement pas souvent vers les bonnes molécules... Selon l’étude FRAMIG-3, 80 % d’entre eux ont recours à des antalgiques non spécifiques, tandis que les traitements spécifiques sont sous utilisés. On retrouve trop souvent une consommation de paracétamol

ou d'opiacés, qui sont des traitements non recommandés. L'étude des comportements thérapeutiques des patients migraineux révèle un abus des traitements non spécifiques, avec une surconsommation lors d'une même crise, qui n'est pas soulagée dans les 2 heures suivant la prise (9)(53) (121) (122)(123).

## 2- RÔLE PRIMORDIAL DU PHARMACIEN DANS L'ÉDUCATION DU PATIENT

La non-curabilité de la migraine fait d'elle une pathologie avec laquelle il faut apprendre à vivre. Le patient, afin de mieux appréhender ses crises et d'ainsi améliorer sa qualité de vie, va devoir être acteur de sa maladie. Qui de mieux placé que l'équipe officinale pour aider ces patients à devenir proactifs ?

*« La maladie n'est pas une variation sur la dimension de la santé ; elle est une nouvelle dimension de la vie »*

*G. Canguilhem (2009)*

De nombreux migraineux sont vus en priorité, ou parfois même exclusivement à la pharmacie. 39% d'entre eux se présentent en pharmacie sans avoir sollicité au préalable leur médecin, alors que dans 68% des cas, le pharmacien a connaissance du problème. De par leur proximité géographique (maillage territorial), leur disponibilité (larges amplitudes horaires), leur contact fréquent et leurs connaissances scientifiques, les pharmaciens d'officines représentent des accompagnateurs privilégiés pour ces patients. À mi-chemin entre la population générale et les circuits de soins, ils tiennent un rôle primordial dans le dialogue et l'orientation des patients. Ils vont permettre, de par leur présence au quotidien, d'éduquer les patients et les faire devenir acteurs de leur maladie (122)(124).

L'éducation pour la santé a été définie en France en 2001 lors du plan national d'éducation pour la santé. Celui-ci applique une politique de promotion de la santé définie initialement par l'OMS dans la Charte d'Ottawa de 1986. L'objectif étant que « chaque citoyen acquière tout au long de sa vie les compétences et les moyens qui lui permettront de promouvoir sa santé et sa qualité de vie ainsi que celles de la collectivité ». L'éducation pour la santé s'adresse à « la population dans toute sa diversité avec le souci d'être accessible à chacun ». Elle « aide chaque personne, en fonction de ses besoins, de ses attentes et de ses compétences, à comprendre l'information et à se l'approprier pour être en mesure de l'utiliser dans sa vie ». Plus tard en 2009, la loi "Hôpital, patients, santé et territoires" permettra d'inscrire

l'éducation thérapeutique dans le code de la santé publique. Suite à ces maintes décisions et définitions, on ne peut que comprendre l'importance du rôle de l'équipe officinale dans l'accompagnement des malades (123)(125)(126)(127).

*« Tout acte thérapeutique a un aspect éducatif qui le valorise, lui donne sa pleine portée humaine et complète son efficacité »*

*P. Delore (CFES, 1954)*

Concrètement, à l'office, il s'agira d'offrir une écoute compréhensive afin d'entendre les termes utilisés par le patient et son ressenti vis-à-vis de la maladie et de son incidence sur le quotidien. Le pharmacien doit adopter une position de partenaire compétent au sein du projet thérapeutique : il doit permettre l'évocation des craintes, des doutes et des incompréhensions. Il aura par la suite l'opportunité d'éduquer le patient. L'aide à la mise en route d'un traitement, qu'il soit de fond ou pris en aigu est le gage d'une meilleure compliance. Cet aspect pédagogique sera d'autant plus important dans un contexte d'augmentation des crises pouvant amener à un abus médicamenteux. Ainsi, il ne suffit plus uniquement de relire scrupuleusement avec le patient les posologies, de délivrer les conseils pharmaceutiques, mais aussi d'intégrer naturellement la prise médicamenteuse et un comportement sain dans le quotidien, afin d'en obtenir tous les bénéfices (121)(123)(128).

### 3- RÔLE CLÉ DANS LE DÉPISTAGE

Enfin, par sa position, le pharmacien d'officine pourra jouer un rôle dans le dépistage des migraineux qui s'ignorent. Sans se substituer au médecin qui lui seul détient le devoir de diagnostiquer une pathologie, il est possible avec quelques questions de connaître le potentiel migraineux d'un patient, et de pouvoir ainsi l'aiguiller vers un praticien pour une prise en charge optimale.

Sans expressément se présenter comme tels, les migraineux peuvent être reconnaissable si l'on est un tant soit peu attentif. Bien que les symptômes ne soient pas visibles, les patients s'ils se présentent lors d'une crise peuvent porter des lunettes de soleil à cause de leur photosensibilité aiguë, parler doucement, avoir une expression crispée. La demande sera généralement expéditive et précise : « une boîte d'ibuprofène 400 » plutôt qu'un évasif « quelque chose contre la douleur », le patient sachant en général ce qui fonctionne sur ses

maux. Il s'orientera de préférence vers des galéniques permettant une action rapide. Enfin, on peut retrouver dans certains éléments verbaux une évocation des facteurs déclenchants ou bien la description de la céphalée.

Par ailleurs, si le patient se présente en dehors des crises (ce qui est le plus fréquemment le cas), il est possible au comptoir de s'appuyer sur les critères de l'ICHD-III afin d'identifier le type de céphalée : « la douleur est-elle pulsatile ? Se localise-t-elle d'un seul côté ? », « combien de temps durent les crises ? », « est ce qu'il y a des symptômes accompagnants ? Des facteurs favorisants ? » par exemple.

En une simple et unique question sur la fréquence de prise d'antalgiques, il est d'autre part possible d'évaluer si la consommation est raisonnable ou abusive, et donc d'amorcer un dialogue autour de l'abus médicamenteux ou des céphalées chroniques quotidiennes.

#### IV.B- PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE DE LA MIGRAINE CLASSIQUE

##### 1- RAPPELER LES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Un dialogue au comptoir est l'occasion pour le pharmacien de délivrer un certain nombre de conseils pour que les patients puissent au quotidien faire en sorte de réduire la fréquence des crises et soulager rapidement les symptômes de celle-ci quand elle a lieu. La plupart des migraineux apprennent malheureusement au fil des crises certaines techniques favorables ou non à l'apaisement de leurs maux. L'objectif est de faire le tour avec eux de l'ensemble des réflexes à avoir lors d'une crise, de la conduite à tenir afin d'éviter que celles-ci ne surgissent trop fréquemment. Certains seront connus du patient, certains ne fonctionneront pas, mais d'autres seront découverts lors de la discussion et participeront à améliorer la qualité de vie du patient.

De manière générale, les migraineux doivent avoir un rythme de vie régulier : tout excès ou carence peut être préjudiciable :

- Il faut veiller à dormir suffisamment mais éviter les nuits trop longues ou les siestes en trop
- Il est recommandé de pratiquer une activité physique régulière, en favorisant les sports d'endurances tels que la marche rapide, la course, le vélo, ou la natation

- Il est préconisé de boire en assez grande quantité, et de s'alimenter de manière équilibrée et régulière. En effet, une déshydratation entraîne un désordre hydroélectrolytique pouvant favoriser une crise, au même titre qu'un repas trop gras ou un jeûne.

Lorsque la céphalée s'installe, les patients vont naturellement s'isoler dans une pièce sombre, à l'abri du bruit et de la lumière, en position allongée. Il est selon les cas bénéfique d'appliquer sur les tempes un linge froid ou chaud, de masser les tempes ou d'y frictionner de la menthe (53)(129)(130)(131)(22).

L'alimentation tient une place capitale dans le quotidien des migraineux. On retrouve couramment la tasse salvatrice de café noir lors de la crise, mais il existe d'autre part des aliments à éviter et d'autre à favoriser au quotidien pour éviter la mise en route de la céphalée.

Il est préférable d'éliminer ou réduire la consommation :

- D'alcool, notamment la bière ou le vin rouge
- De chocolat, riche en tryptophane, acide-aminé précurseur de la sérotonine vasodilatatrice
- D'aliments contenant de la tyramine, tels que les fromages vieillis (cheddar, parmesan)
- D'aliments avec des nitrites, comme on peut en retrouver dans la charcuterie ou les poissons fumés
- De plats à visé diététiques étiquetés « softdiet » « légers » « sans sucres » qui vont contenir de l'aspartame
- D'aliments riches en glutamate, comme les sauces soja, les mets chinois, les soupes en conserve, les plats congelés
- Certains fruits peuvent être à l'origine du déclenchement d'une crise, tels que les agrumes, l'ananas, le raisin, les framboises, les prunes
- Mais aussi les produits fermentés (choucroute), les pois chiches, les oignons, les fruits secs ou les graisses cuites.

À l'inverse, les aliments à privilégier sont :

- Les fruits et légumes (saufs ceux cités plus haut) frais de préférence



- Les graines de citrouille, sésame, tournesol, ...
- Les céréales, sauf celles contenant des noisettes ou des fruits secs
- Tous les aliments sans conservateurs, levures, arômes non naturels (129)(131)(132)

## 2- CONSEILLER DES ALTERNATIVES NON MÉDICAMENTEUSES

Les échanges au comptoir sont aussi l'occasion de conseiller aux patients des traitements non médicamenteux afin de compléter la prise en charge sans rajouter une énième ligne thérapeutique.

### **Phytothérapie**

D'une part, il est possible d'orienter vers la phytothérapie. Cette thérapeutique très en vogue est bien trop souvent considérée comme inoffensive de par ses origines naturelles. La prise des plantes doit être utilisée avec prudence, et mérite les conseils d'un professionnel de santé pour en recommander le bon usage. Le patient migraineux peut se diriger vers :

La Grande Camomille (*Tanacetum parthenium*), autrement appelé Paternelle, est traditionnellement considérée comme étant la plante la plus efficace pour lutter contre les céphalées, et son efficacité est reconnue par L'OMS pour prévenir les crises de migraines. Son activité est due à la présence de parthénolide dans les sommités fleuries, molécule permettant de bloquer la libération de sérotonine, ce qui empêche son action vasomotrice sur les artères cérébrales à l'origine de la céphalalgie. Elle est disponible sous forme de tisane, mais à cause de son goût amer, il est préférable de l'utiliser sous forme de poudre ou EPS (extrait de plantes standardisé). L'objectif du traitement réside en une prise de 0,2 à 0,6 mg par jour de parthénolide pendant plusieurs mois. Son utilisation est contre indiquée chez les personnes âgées de moins de 18 ans, chez les femmes enceintes ou allaitantes, ou encore chez les sujets allergiques aux plantes appartenant à la famille des Astéracées (le tournesol notamment).

Des plantes aux propriétés anti-inflammatoires grâce à leur contenance en dérivés salicylés, telles que le Saule blanc (*Salix Alba*) et la Reine des prés (*Filipendula ulmaria*). En effet, l'écorce du Saule et les sommités fleuries de la Reine des prés sont riches en ces molécules, qui seront métabolisées en acide salicylique, connu pour être inhibiteur des COX, ce qui permet un apaisement de l'inflammation neurogène lors de la céphalée. Leur administration est possible

en aigu, sous forme de gélule, de tisane ou d'EPS. Elles sont contre-indiquées chez les femmes enceintes ou allaitantes, chez les mineurs, et chez les personnes allergiques aux salicylés ou sous traitement anti-coagulant.

Des plantes riches en caféine : même si aucun lien scientifique n'a été prouvé, nombreux sont les migraineux qui obtiennent un apaisement de leurs maux suite à la prise d'un café. Certains médecins conseillent ainsi la consommation de plantes riches en caféines, telles que le Guarana (*Paullinia cupana*), le thé (*Camellia sinensis*), le kolatier (*Cola nitida*), ou le maté (*Ilex paraguariensis*), tous classés du plus ou moins concentré en caféine. L'EMA recommande une prise en tisane 3 fois par jour pour le maté (1g par prise), le kola (1 à 3g par prise), et le thé (2g par prise). La guarana existe uniquement sous forme de gélule.

Des plantes phyto-oestrogéniques telles que la Sauge (*Salva lavendulifolia*), le Kudzu (*Pueraria montana*) ou le Gattilier (*Vitex agnus-castus*), dans le cadre des migraines cataméniales. Leur propriété œstrogène like peut participer à la prise en charge de ces migraines causées par la chute des taux d'estrogènes à chaque cycle. Elles sont néanmoins absolument contre indiquées chez les femmes avec des antécédents personnels ou familiaux de cancer hormono-dépendant, ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes, et chez les mineurs.

Des plantes sédatives pour favoriser l'endormissement souvent salvateur lors d'une crise, ainsi que des plantes aux propriétés anxiolytiques afin de diminuer le stress, facteur de risque prépondérant. Parmi elles, on retrouve la Valériane (*Valeriana officinalis*) dont l'acide valérénique contenu dans les organes souterrains de la plante ont des propriétés inhibitrices du GABA. Elle peut être prise 3 fois par jour pour traiter le stress, ou en prise unique lors du coucher pour favoriser l'endormissement. Les parties aériennes de la Passiflore (*Passiflora incarnata*) peuvent être utilisées à même escient et à la même posologie. La Mélisse (*Melissa officinalis*), la Lavande (*Lavandula angustifolia*), l'Aubépine (*Crataegus laevigata*) et le Pavot de Californie (*Eschscholzia californica*) sont aussi des plantes à conseiller dans ce contexte-là.

### **Aromathérapie**

Les huiles essentielles peuvent par ailleurs constituer une alternative possible pour soulager les symptômes de la crise. Au même titre que la phytothérapie, l'usage de l'aromathérapie nécessite quelques précautions. L'emploi de ces extraits végétaux très concentrés en actifs

volatils ne peut pas être recommandé à tout le monde. En effet, selon l'huile essentielle, l'âge du patient, l'entourage exposé, la voie d'administration et les précautions d'emploi peuvent varier. De manière générale, leur utilisation est contre-indiquée avant 3 ans, chez les femmes enceintes et allaitantes, chez les personnes asthmatiques ou épileptiques, ainsi que chez les personnes allergiques. Il est essentiel de dépister une potentielle intolérance à une huile essentielle lors de la première utilisation, en testant son application sur la face interne de l'avant-bras. Enfin, certaines d'entre elles étant photosensibles, il faudra éviter une exposition au soleil dans les 3 heures suivant leur application. Concernant la migraine, il est possible de conseiller l'utilisation de :

La menthe poivrée (*Mentha piperita*), considérée comme l'huile essentielle de référence des céphalées. Ses parties aériennes riches en menthol offrent un effet frais et vivifiant, permettant un soulagement rapide. C'est la voie cutanée qui est préconisée dans le cadre de la migraine, à partir de 7 ans : il suffit d'appliquer une goutte pure ou diluée au niveau des tempes 3 à 4 fois par jour, en veillant à ne pas en appliquer trop près des yeux.

La gaulthérie odorante (*Gaultheria fragrantissima*) peut elle aussi être efficace pour soulager les maux des migraineux, grâce à la présence de composés salicylés qui octroient une action anti-inflammatoire. Elle peut être utilisée en massage local, uniquement diluée dans une huile végétale (son utilisation pure pouvant provoquer des irritations) à partir de 3 ans. De par sa composition, son utilisation est contre-indiquée chez les personnes allergiques aux dérivés salicylés ou sous traitement anti-coagulant.

La marjolaine à coquille (*Origanum marjorana*) possède des propriétés sédatives et antalgiques capables d'amorcer l'anxiété et les tensions provoquées par la crise migraineuse. Toutes les voies d'administration sont possibles avec cette huile essentielle, mais c'est une nouvelle fois un usage local qui sera préconisé dans le cadre de la migraine. Il est par exemple possible de mélanger 3 gouttes d'huile essentielle de marjolaine, à 3 gouttes d'huile essentielle de lavande vraie, et de les diluer dans une cuillère à café d'huile d'amande douce. Le mélange peut ainsi être imbibé sur un linge qui sera appliqué sur les tempes.

Le basilic exotique (*Ocimum basilicum*) est une huile essentielle qui permet de soulager les tensions musculaires, et peut notamment être utile lorsque la céphalée est associée à une cervicalgie. Son emploi est local, de préférence dilué.

Enfin, la lavande vraie « officinale » (*Lavandula augustifolia*) ou la camomille romaine (*Chamaemelum nobile*) peuvent être utilisées en local pour atténuer le stress et l'anxiété liés à la migraine. Leur application peut se faire via un linge sur les tempes comme vu précédemment avec la lavande, ou en massage sur le plexus solaire, la face interne des poignets, ou bien le long de la colonne vertébrale (133)(134)(135).

### **Le magnésium**

Plusieurs études tendent à prouver le rôle du magnésium dans l'amélioration de la migraine, grâce notamment à une diminution de la fréquence et de la douleur des crises. Si les résultats divergent d'une étude à l'autre, les faibles effets indésirables de cet ion divalent permettent de le conseiller sans prendre d'éventuels risques. Le magnésium est connu pour son rôle dans le maintien de l'homéostasie et les potentiels électriques neuronaux. Il ne paraît pas alors illogique qu'une carence puisse provoquer des désordres neurologiques, comme la céphalée migraineuse. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence de faibles quantités de magnésium chez les migraineux (que ce soit dans le liquide céphalorachidien, la salive ou le sérum). Il est par ailleurs reconnu que le stress, souvent présent chez ces patients, augmente l'élimination de celui-ci.

Un apport en magnésium chez ces patients permettrait de s'opposer aux mécanismes vasculaires et neurogéniques de la migraine, via le blocage des récepteurs NMDA, la modulation de la libération de substance P et le contrôle de la production de NO. Les effets bénéfiques seront essentiellement efficaces dans le cadre d'un traitement prophylactique visant à réduire le taux de récurrence des crises et ainsi améliorer la qualité de vie. Un apport journalier de 600 milligrammes est conseillé sur plusieurs mois. Il faudra veiller à choisir la bonne formulation. En effet, le principal effet indésirable du magnésium est son effet laxatif. En choisissant du magnésium sous forme de citrate ou bien liposomé, on favorise une bonne absorption et par conséquent moins d'effets indésirables. Il est par ailleurs important, et c'est le cas pour n'importe quel complément alimentaire, de rappeler les sources naturelles en minéraux pour favoriser leurs apports. Le magnésium est retrouvé dans des eaux minérales,

mais aussi dans les légumes verts, les amandes, les noix, le cacao, les céréales, les pommes de terre, les arachides (136)(137)(138)...

### 3- CONSEILLER DES THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES

En complément d'un traitement pharmacologique, les patients migraineux ont par ailleurs la possibilité de s'orienter vers d'autres types de thérapies. Parmi ces pratiques subsidiaires, celles ayant fait preuve d'efficacité sont ceux permettant la gestion du stress (relaxation, biofeedback et thérapie de gestion du stress) et la neurostimulation, bien qu'il existe des biais dans les études menées et que les conditions de double aveugle ne puissent pas être respectées. L'ensemble de ces thérapies ne comportant aucun risque, libre aux patients de les essayer (28)(139).

#### **La relaxation**

La relaxation est un processus physiologique et psychologique visant à réduire la tension et le stress dans le corps et l'esprit. Ces facteurs étant souvent à l'origine de la douleur chez les migraineux, apprendre à les gérer, les anticiper, ou même les réduire permet une amélioration de la qualité de vie. La relaxation implique des techniques qui favorisent un état de détente profonde, telles que la respiration lente et profonde, la détente musculaire progressive et la visualisation apaisante.

Exercée de manière régulière, elle pourrait contribuer à relâcher les tensions musculaires pouvant participer à la composante douloureuse, abaisser l'hyperactivité sympathique (sueur, palpitations), améliorer la qualité du sommeil, et réduire les niveaux d'anxiété. En période de crise, elle peut contribuer à l'acquisition d'un sentiment de maîtrise sur les symptômes.

La pratique de la relaxation peut être autonome, avec des exercices simples que l'on peut faire à tout moment, ou guidée par un professionnel lors de séances de relaxation (53)(140)(141)(142)(143).

#### **Le biofeedback**

Le « Biofeedback », autrement appelé « Rétrocontrôle » est une technique, souvent utilisée de concert avec des exercices de relaxation, qui permet au patient de mieux comprendre

certaines fonctions involontaires de son corps en vue de tenter de les réguler. L'utilisation d'appareils reliés à la peau par des capteurs permet, de façon non invasive, la mesure d'informations transmises par l'organisme tels que les ondes cérébrales, la température corporelle, le rythme cardiaque ou bien l'activité musculaire. Une fois captés, ces signaux sont amplifiés et traduits en signaux auditifs ou visuels.

Le migraineux, témoin de ces signaux, peut alors percevoir les variations physiologiques de son corps. Avec l'aide d'un thérapeute, le patient apprend à être à l'écoute de son corps et apprendre à moduler ses propres réactions.

Largement utilisée aux États-Unis et au Canada pour le contrôle et le soulagement des céphalées, le Biofeedback est au cœur de plus en plus d'études qui démontrent son efficacité (53)(144)(145)(146).

### **La thérapie de gestion du stress**

La thérapie de gestion du stress est une approche psychologique visant à aider les individus à mieux gérer les pressions et les tensions de la vie quotidienne. Ces dernières peuvent être à l'origine du déclenchement d'une migraine, mais aussi aggraver ou maintenir la douleur et le handicap associé à celle-ci.

Avec l'aide d'un thérapeute, les facteurs psychologiques et comportementaux à l'origine des crises seront identifiés, et un travail utilisant différentes techniques de relaxation permettra une meilleure adaptation aux situations stressantes. Ces thérapies peuvent être menées en groupe, ce qui offre l'avantage du partage et d'un renforcement mutuel positif (53).

### **L'acupuncture**

Issue de la médecine traditionnelle chinoise, l'acupuncture est une méthode impliquant l'insertion d'aiguilles fines à des points spécifiques du corps. Minutieusement placées le long de canaux énergétiques appelés « méridiens », les aiguilles sont censées influencer le flux d'énergie vitale. Dans le contexte de la thérapie migraineuse, les aiguilles sont majoritairement placées au niveau de la tête et de la nuque.

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure à l'efficacité de cette pratique dans le traitement de la migraine (147).

### **La neurostimulation externe**

La neurostimulation est une approche médicale utilisant des courants électriques ou des aimants pour influencer l'activité cérébrale. Plusieurs études récentes ont démontré l'efficacité de la neurostimulation dans le traitement de la migraine, que ce soit par la stimulation occipitale, trigéminal ou vagale. Une revue systématique d'août 2021, regroupant 18 études récentes, a confirmé un quasi-consensus sur les bienfaits thérapeutiques significatifs de la neurostimulation électrique pour les personnes atteintes de migraines chroniques.

L'application de cette technologie se fait via l'utilisation de TENS (dont l'acronyme signifie « Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation » par les patients à leur domicile. Ces appareils électriques portables, vont permettre, par apposition de patches cutanés au niveau d'un trajet nerveux précis, de soulager la douleur. Leur utilisation s'appuie sur la "théorie du portillon" pour expliquer le soulagement de la douleur. Selon cette théorie, les messages nerveux liés à la douleur sont "court-circuités" par les messages nerveux de sensibilité tactile émis par l'appareil TENS. Les influx tactiles sont transmis plus rapidement au cerveau que les sensations douloureuses, ce qui bloque efficacement la transmission de la douleur vers le cerveau. Cette approche s'inscrit dans la théorie de la diversion de la stimulation sensitive, où le massage de différentes parties du corps est recommandé, notamment lors de crises de migraine, pour atténuer la douleur en détournant l'attention du cerveau des sensations douloureuses.

Ce traitement induit de rares effets indésirables, dont le principal est la gêne que peut occasionner les impulsions, ressentie sous forme de fourmillement. Il représente un allié complémentaire fiable dans la prise en charge thérapeutique de la migraine de par son utilisation non invasive et son utilité lorsque la prise médicamenteuse est impossible (chez femmes enceintes, les patients en sevrage, ou les enfants, toujours sur avis médical).

À ce jour, différents dispositifs existent sur le marché. Aux États-Unis, la FDA approuve notamment l'utilisation du gammaCore™, qui s'applique au niveau du cou pour agir sur le nerf vague dans le cadre d'un traitement aiguë de la céphalée. En France, d'autres marques telles que Cefaly® et Qalm® proposent des appareils disponibles à l'achat, mais dont l'obtention sera

toujours préférable suite à l'avis d'un professionnel de santé. Ces appareils stimulent tous deux le nerf trijumeau suite à une induction des stimulations au niveau frontal, et peuvent s'utiliser en curatif dans la phase aiguë de la crise, mais aussi en prévention, via une utilisation quotidienne. Le TENS de la marque Cefaly® est le dispositif le plus ancien et présente l'avantage de pouvoir être pris en charge par certaines mutuelles à hauteur de 90 euros sous présentation d'une ordonnance (148)(149).

#### 4- ACCOMPAGNER LES PATIENTS

##### **Accompagner la prise de traitement**

Soulager les symptômes de la maladie migraineuse pourra se faire seulement si le patient détient toutes les informations nécessaires à sa prise en charge. Le pharmacien intervient en relais du médecin pour optimiser l'application de ces recommandations. Dans un contexte de pénurie des médecins entraînant une surcharge de consultations, les rendez-vous peuvent s'avérer courts, avec peu de temps accordé aux traitements. Le pharmacien, en tant qu'interlocuteur de grande proximité pourra aborder plusieurs sujets avec le patient :

- Expliquer la maladie à ceux qui souhaitent la comprendre en vulgarisant nos connaissances médicales : l'impact des facteurs environnementaux, les terrains de susceptibilité génétique, ou l'inutilité des examens complémentaires par exemple. Un patient qui comprend ses maux va forcément mieux se soigner.
- Expliquer les possibilités de traitement offertes, en distinguant les molécules utiles à la phase aiguë de celles destinées au traitement de fond.
- Parler des effets indésirables en étant honnête et scientifique : leur existence peut être un frein à la prise du traitement pour certains, et les évoquer avec une communication adaptée peut rassurer certains patients, leur permettant d'anticiper.

Ces nombreux conseils et explications doivent être délivrés en alliant compétence et empathie de la part du pharmacien. En plus de transmettre son savoir médical de manière adaptée, il devra être manifeste une écoute attentive du patient. À l'occasion d'un dialogue au comptoir, il est possible d'encourager le patient à exprimer ses émotions et ses préoccupations, ce qui renforce son estime de soi, souvent diminuée par la maladie. De plus, une communication de qualité dépend largement de la capacité à écouter attentivement le patient pour recueillir les informations médicales et psychologiques nécessaires à une prise en charge optimale. En



combinant compétence et empathie, le pharmacien pourra permettre une prise en charge optimale de la migraine et de ses conséquences.

Lors de la délivrance des médicaments prescrits pour lutter contre la migraine, il est nécessaire de rappeler que la molécule à utiliser en cas de crise est à prendre le plus tôt possible dès les premiers signes de la céphalée, car l'absorption digestive diminue au cours de la crise migraineuse. Chez les patients souffrant de migraine avec aura, il est conseillé de prendre uniquement les antalgiques dès le début de cette phase, et de réserver les triptans et les dérivés ergotés à l'arrivée de la céphalée. Ces derniers étant vasoconstricteurs, ils ne sont d'aucune utilité pendant la phase d'aura.

C'est malheureusement l'expérience des multiples crises qui permettra aux patients de mieux se connaître et de savoir quel traitement est le plus favorable pour lui, sachant que les crises, et par conséquent les traitements peuvent varier. Le schéma de traitement peut par exemple débuter par l'utilisation d'un AINS, suivi par l'utilisation d'un triptan si le premier médicament n'apporte pas de soulagement de la crise dans un délai de deux heures. Ce plan de gestion doit être observé sur trois épisodes de crise distincts. Si le triptan est nécessaire dans au moins deux des trois crises, le patient devra opter directement pour le triptan lors des futures crises. En revanche, si l'AINS s'avère efficace dans au moins deux des trois crises, le patient devra maintenir l'AINS comme traitement de première intention et recourir au triptan en cas de non-réponse.

Par ailleurs, il est possible d'adapter son choix de médicament à la sévérité de la crise. Ainsi, le patient favorise la prise d'un triptan en cas de crise éprouvante et handicapante, tandis qu'un AINS sera suffisant s'il n'y a pas de retentissement fonctionnel trop important.

Chaque molécule ayant ses particularités, il faut savoir accompagner leur délivrance de conseils, et connaître leurs interactions potentielles avec d'autres traitements ou leurs contre-indications. Ces informations sont détaillées en annexe (Annexe 4).

Enfin, il est important de prévenir et sensibiliser les patients quant aux risques liés à la surconsommation médicamenteuse, pouvant conduire au développement de céphalées chroniques quotidiennes. L'identification des patients à risques est possible au comptoir, notamment face à des personnes dont la fréquence des crises augmente et qui par conséquent viennent plus régulièrement à la pharmacie, ceux dont la prophylaxie échoue, ou

ayant d'autres symptômes associés (troubles du sommeil, pathologie psychiatrique, autres douleurs chroniques) (124).

### **Motiver à la consultation médicale**

Cela a été évoqué plus tôt, peu de migraineux consultent. Quant à la faible part qui le fait, le suivi n'en est pas moins infime. Toujours dans un but d'amélioration de la prise en charge de ces patients, leur venue à l'officine est l'occasion de motiver et optimiser une future consultation médicale.

Il sera dans un premier temps nécessaire d'estimer si le traitement en cours convient. Ce sera le cas notamment pour les migraineux utilisant l'automédication en cas de crise. Il est possible, en s'inspirant des recommandations de la HAS, de poser des questions visant à vérifier l'adéquation du traitement acheté avec la maladie : « obtenez-vous un soulagement significatif dans les 2 heures suivant la prise ? », « Le médicaments est-il bien toléré ? », « Utilisez-vous une seule dose ? », « La prise du médicament vous permet-elle de reprendre rapidement vos activités ? ». En général, si le patient répond par la négative à l'une de ces interrogations, il sera nécessaire de consulter afin de se voir prescrire une association d'AINS et de triptan.

Par la suite, il est possible d'interroger sur le suivi. Si la maladie a un impact significatif sur la qualité de vie, on peut se demander de quand date la dernière consultation, si des spécialistes ont été sollicités, les traitements révisés ? Il est nécessaire d'éprouver 3 crises avant de connaître l'efficacité d'un triptan : est-ce que le patient est retourné voir son médecin à l'issue de ces 3 épisodes afin d'affiner le traitement ?

La manière d'aborder le sujet sera à adapter en fonction du contexte. Si c'est une heure de grande affluence par exemple, ou que le patient se hâte, on peut laisser entendre qu'il est possible d'en discuter plus amplement une prochaine fois. Si on a affaire à une personne défaitiste, il faut savoir l'encourager, mais connaître ses limites et ne pas être trop directif. Si le patient est procrastinateur, on peut être l'élément motivant pour une relance de sa prise en charge. Il faudra savoir être à l'écoute, communiquer de façon verbale ou non, et ainsi adapter son approche selon l'attitude de la personne à aider.

Il apparait enfin indispensable d'évoquer avec les patients l'utilisation d'un agenda de crise. Celui-ci constitue un outil essentiel tant pour le patient que pour le médecin afin de suivre les épisodes de migraine au fil du temps. Il représente un atout pour le médecin, lui permettant d'établir un diagnostic grâce aux informations recueillies sur la fréquence et la sévérité des crises. Il facilite le suivi, permet de suivre l'évolution des crises en fonction des traitements ainsi que de déceler les abus médicamenteux. Le patient pourra l'utiliser pour préparer sa consultation médicale, mais aussi pour mettre en exergue les facteurs déclenchants qui lui sont propres, et ainsi éviter leur exposition dans le futur.

L'agenda de crise constitue un outil personnel qu'il conviendra d'adapter à ses propres besoins. Le support peut être papier ou numérique. Récemment, plusieurs applications ont vu le jour et facilitent le renseignement des données. Lors de chaque événement migraineux, il est possible de noter :

- La date et l'heure de survenue de la crise : cela permettra d'évaluer la fréquence, ainsi que de savoir il y a des occasions plus propices au déclenchement d'une crise (en fin de journée, le week-end)
- L'intensité de la crise : il est important de noter toutes les crises, de la plus légère à la plus intense (il est possible de les coter grâce à des adjectifs ou des codes couleur)
- La durée de la crise
- La prise de médicaments et leur efficacité : quel que soit la molécule
- Les facteurs déclenchants : que ce soit l'alimentation, le contexte (fatigue, stress, chaleur), le moment du cycle pour les femmes
- La présence d'une phase d'aura, de prodrome ou post drome

Un tel outil doit uniquement servir à rassembler des informations afin d'optimiser la prise en charge. Il faudra veiller à ce que sa tenue ne devienne pas anxiogène pour les patients.

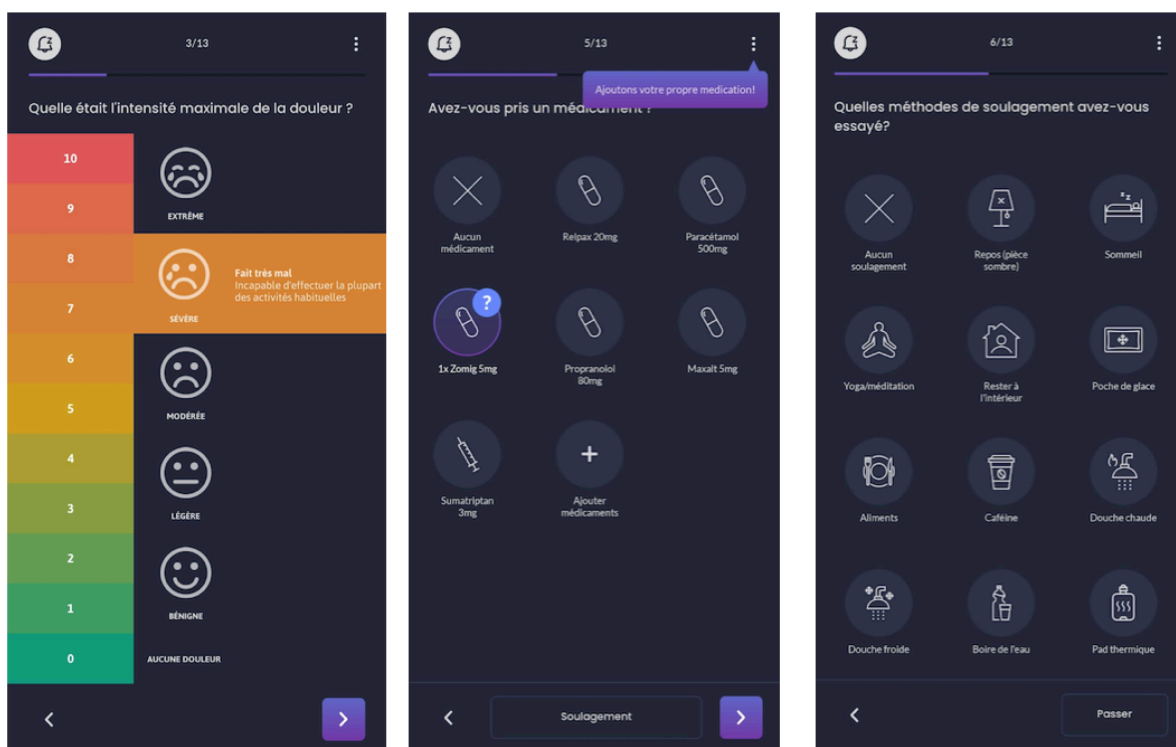


Figure 20 : Captures d'écran de l'application Migraine Buddy®

À l'officine, l'accompagnement et les conseils doivent accompagner la délivrance des traitements de la migraine. Il faudra cependant veiller à ne pas égarer les patients.

Les perceptions sur les produits naturels et les méthodes alternatives sont importantes, mais elles doivent être utilisées en complément, sans éliminer les traitements allopathiques. Le risque est que ces approches amènent les patients à éviter des traitements potentiellement efficaces, car le processus de recherche du bon traitement peut être long et difficile, notamment en cas d'effets secondaires médicamenteux.

Les migraineux ont parfois tendance à abandonner trop tôt un traitement, car les bénéfices ne sont pas immédiats, ou les effets indésirables trop importants. Le pharmacien joue alors un rôle important dans le soutien, la poursuite et l'amélioration de la prise en charge globale du patient.

#### IV.C- PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE CATAMÉNALE

La migraine cataméniale nous l'avons vu, résulte de l'intrication des fluctuations hormonales féminines dans un terrain migraineux. L'approche curative prend en compte cette prédisposition aux migraines menstruelles en proposant un arsenal thérapeutique basé à la fois sur les traitements standards de la migraine et sur des traitements hormonaux.

## 1- TRAITEMENT DE CRISE

En cas de crise, les femmes souffrant de migraine cataméniale peuvent utiliser les traitements conventionnels, selon les recommandations vues précédemment. La réponse aux traitements de crise est cependant moins favorable : tandis que l'utilisation du paracétamol se solde le plus souvent d'un échec, les femmes gagneront à se tourner vers la prise de triptans ou d'anti-inflammatoires.

Les triptans sont généralement efficaces et bien tolérés, présentant peu d'effets indésirables. Ils montrent cependant une efficacité légèrement réduite et une prise de temps plus longue pour soulager la migraine cataméniale par rapport à la migraine classique. Parmi cette famille de molécules, on préférera le sumatriptan et le rizatriptan, qui sont similaires en termes d'efficacité, avec une absence de douleur après 2 heures observée chez environ 61-63% des patientes. Par ailleurs, l'association de sumatriptan avec du naproxène s'avère efficace pour traiter la migraine chez environ 50 % des femmes, comparé à seulement 22 % avec un placebo. De plus, cette association peut avoir l'avantage supplémentaire de réduire les dysménorrhées dont pâtissent certaines femmes.

Au sein des AINS, la molécule la mieux évaluée est l'acide méfénamique (PONSTYL®). Dosé à 500mg, il est possible de prendre un comprimé dès les premiers symptômes, et de poursuivre la prise toutes les 8 heures durant la période des règles. Outre de rares effets indésirables gastriques, cette molécule est bien tolérée. Elle est par ailleurs considérée comme un traitement privilégié pour les patientes présentant à la fois une dysménorrhée et/ou des ménorragies, car elle peut souvent réduire le flux menstruel et les douleurs pelviennes.

En dehors du PONSTYL®, le naproxène sodique (APRANAX®) et le fénoprophène (NALGÉSIC®) représentent de bonnes alternatives, tandis que l'utilisation de l'aspirine sera à éviter en raison de son action sur le temps de saignement.

Les informations tirées des études disponibles concernant l'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle dans ce contexte ne fournissent pas de preuves concluantes. De plus, leur prescription diminue progressivement depuis l'introduction des triptans (8)(15) (150)(113).

## 2- TRAITEMENT PRÉVENTIF

### **Stratégie prophylactique**

Il est observé que les traitements de la crise sont moins efficaces pour la migraine cataméniale par rapport aux migraines survenant en dehors de cette période spécifique. Par conséquent, afin d'éviter l'escalade des traitements, il est essentiel de privilégier l'utilisation de traitements préventifs. L'objectif de cette approche prophylactique est de réduire la fréquence, l'intensité et la durée des crises, ainsi que d'améliorer la réponse aux traitements pour réduire le handicap associé. Le succès de cette prévention dépendant des possibilités d'anticipations par rapport à la survenue des menstruations, elle sera particulièrement adaptée aux femmes souffrant de crises prévisibles et rythmées par des cycles réguliers. Parmi elles, celles présentant des crises menstruelles et non menstruelles fréquentes devraient envisager une prophylaxie standard de la migraine en premier lieu, tandis que celles souffrant de migraines menstruelles pures pourront majoritairement opter pour un traitement hormonal.

Idéalement, la prise du traitement préventif devrait débuter quelques jours avant la date présumée de l'arrivée des règles et se poursuivre tout au long de la période menstruelle. Le choix du traitement préventif est déterminé en fonction de plusieurs facteurs, notamment la régularité du cycle menstruel, la présence ou l'absence de troubles menstruels, la présence ou l'absence de symptômes vasomoteurs, de troubles du sommeil ou de dépression, la nécessité d'une contraception, ainsi que les préférences personnelles de la patiente (73).

### **À l'aide des molécules classiques en péri-menstruel**

Les AINS ainsi que les triptans ont fait preuve d'une bonne efficacité lors d'une utilisation en prémenstruel.

La prophylaxie avec une prise bijnournalière de 500 mg de naproxène montre des résultats satisfaisants et se trouve être particulièrement avantageuse pour les femmes dont les symptômes migraineux sont associés aux douleurs engendrées par les règles. La prise commence lors des premiers signes de la céphalée ou des dysménorrhées et perdure au maximum sept jours.

Les triptans peuvent également être utilisés à cet effet : ils représentent une option préventive généralement bien tolérée. Au sein de cette famille de molécules, le frovatriptan s'avère être celui dont les résultats sont les plus probants dans ce contexte préventif. La première prise est préconisée deux jours avant la crise et doit être poursuivie pendant sept jours, à raison de 5mg toutes les 12 heures. Il faudra être vigilant à un potentiel effet rebond, retrouvé dans quelques études, et survenant à l'arrêt du traitement (8)(15)(73)(150)(113).

### **À l'aide de traitements spécifiques hormonaux en péri-menstruel**

Bien que les traitements non spécifiques conservent une place non négligeable dans la prise en charge de la migraine cataméniale, l'approche privilégiée consiste à atténuer la chute brutale des taux d'œstrogènes. Il semble à présent bien établi que la migraine péri-menstruelle soit associée à une chute brutale de l'estradiol endogène et que ce phénomène implique en amont une imprégnation estrogénique suffisante.

Dans cette optique, l'utilisation d'agents anti-gonadotropes tels que les progestatifs, ou les oestroprogestatifs a été suggérée. Alors que l'utilisation d'œstrogènes par voie orale ou d'implants sous-cutanés peut être compliquée pour obtenir une dose efficace, plusieurs études ont confirmé l'efficacité de l'estradiol administré par voie percutanée, ce qui en fait une option privilégiée en raison de sa capacité à maintenir une stabilité des taux hormonaux.

- La concentration optimale d'œstrogènes à obtenir dans le sang se situe entre 60 et 80pg/mL. Le moyen le plus efficace d'y parvenir est l'utilisation d'un gel percutané (OESTROGEL®), dont une dose journalière délivre 1,5mg d'estradiol. Son utilisation est préconisée, à l'instar des posologies préventives vue précédemment, durant 7 jours à compter des 2 jours précédents la crise. Les résultats sont favorables : il permet l'obtention d'une oestradiolémie avoisinant les 70pg/mL sans perturber le cycle menstruel.
- Un second moyen de parvenir à de tels résultats est l'utilisation de patchs transdermiques d'estradiol (comme le DERMESTRIL®). Ces derniers montrent une efficacité à partir du moment où ils sont dosés à 100 µg par patch journalier. En effet, de précédentes études avaient démontré une efficacité non supérieure aux placebo pour des patchs de 50 µg, permettant seulement d'atteindre une oestradiolémie de 40 pg/mL.

Dans de rares cas, ces traitements peuvent provoquer un phénomène de rebond, ce qui reporte l'apparition de la crise de quelques jours. En général, cela est principalement dû à l'utilisation de doses insuffisamment élevées ou à des périodes de traitement trop courtes, ce qui peut facilement être corrigé en ajustant correctement ces paramètres.

Si les femmes migraineuses utilisent un contraceptif oestroprogestatif combiné (COEP), qu'il soit administré par voie orale, vaginale ou transcutanée, il est alors possible que la migraine cataméniale se produise pendant leur période d'interruption. Il est à rappeler que si une migraine avec aura survient, il est impératif d'arrêter définitivement la contraception oestroprogestative en raison du risque avéré d'accident vasculaire cérébral. Cependant, en dehors de cette situation particulière, une option couramment efficace consiste à débiter une thérapie à base d'estrogènes par voie cutanée la veille de l'arrêt de la contraception et à la poursuivre pendant 7 jours. Cela peut ainsi impliquer l'application quotidienne d'estradiol sous forme de gel ou l'utilisation d'un dispositif transdermique (8)(15)(73).

#### **À l'aide d'une contraception hormonale continue**

Certaines patientes peuvent également envisager l'utilisation d'une contraception hormonale continue, qui permet la prise ininterrompue du contraceptif, limitant ainsi les déclencheurs des crises migraineuses. Cette approche sera développée dans la section dédiée à la contraception.

Un tableau récapitulatif des recommandations sur le traitement de la migraine menstruelle se trouve en annexe (Annexe 5).

#### **IV.D- PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE AU COURS DE LA VIE REPRODUCTIVE D'UNE FEMME**

De la puberté à la ménopause, toutes les étapes de la vie reproductive de la femme influent sur la maladie migraineuse, et sur sa prise en charge. Nous allons voir qu'en fonction de ces étapes clés, les risques associés et par conséquent les mesures préventives nécessaires varieront. Il sera naturellement indispensable pour l'équipe officinale d'adapter les recommandations en fonction des besoins individuels des femmes.



## 1- PRISE EN CHARGE DES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

La puberté signe une augmentation de la prévalence des crises chez les migraineuses, mais aussi et surtout l'arrivée des règles et de la possibilité de procréer. Cette possibilité peut, selon les traitements suivis, s'accompagner de graves effets indésirables. C'est le cas du topiramate, un antiépileptique prescrit dans le traitement de fond de la migraine, mais avec lequel il faudra acquérir une vigilance extrême.

La prise de topiramate au cours de la grossesse comporte des risques pour l'enfant. Il a récemment été identifié un nouveau risque de troubles du neurodéveloppement chez les enfants exposés, notamment des risques de troubles autistiques et de retard intellectuel. Ces risques ne sont pas détectables par échographie et s'ajoutent aux risques déjà connus, tels que les malformations (fente labiale, fente palatine, hypospadias, et anomalies affectant divers systèmes) ainsi que le risque de faible poids à la naissance pour le bébé.

En ce sens, pour éviter toute exposition chez les femmes enceintes, l'Agence du médicament a décidé de renforcer les conditions de prescription et de délivrance des médicaments contenant du topiramate pour les femmes en âge de procréer. Ces nouvelles dispositions, en vigueur depuis le 2 mai 2023, incluent l'obligation d'une prescription annuelle par un neurologue ou un pédiatre, pouvant être renouvelée par un médecin généraliste pendant cette période. Afin de garantir une prise de conscience adéquate des risques, la patiente doit signer chaque année un accord de soins en collaboration avec le spécialiste. Avant de commencer le traitement, un test de grossesse doit être effectué, et une méthode de contraception hautement efficace doit être recommandée. Enfin, pour obtenir le médicament en pharmacie, la patiente devra présenter l'ordonnance annuelle du spécialiste, le formulaire d'accord de soins annuels, et l'ordonnance de renouvellement si nécessaire.

Si une patiente suspecte une grossesse, il faudra lui suggérer de consulter le médecin spécialiste en urgence. Dans le cadre d'un désir de grossesse, il sera nécessaire là aussi de se tourner vers son médecin et ne pas arrêter la contraception de son propre chef (151)(152)(153)(154).

### **Impact de la grossesse sur la migraine**

La grossesse est un événement important de la vie reproductive de certaines femmes. Elle se traduit par une forte imprégnation en hormones sexuelles, qui pendant près de 40 semaines ne vont plus évoluer de façon cyclique. De part ce changement des taux hormonaux, la grossesse influence fortement l'évolution de la maladie migraineuse.

En règle générale, les migraineuses constatent une amélioration de leur état au cours de la gestation. Selon les études, près de 80% des femmes enceintes voient leurs migraines diminuer, voire disparaître. L'amélioration survient principalement au cours du premier trimestre de la grossesse et devient plus notable pendant les deux derniers. Cette évolution des symptômes est particulièrement remarquable chez les femmes souffrant de migraines liées au cycle menstruel ou ayant commencé à en souffrir à la puberté. Seulement quelques migraineuses observent malheureusement une aggravation voire une apparition de la migraine pendant ces 9 mois, et cela sans qu'aucune explication scientifique n'ait été trouvée (113)(155).

### **Rappels sur le passage transplacentaire des médicaments**

Le placenta est un organe temporaire qui se développe dans l'utérus pendant la grossesse, agissant tel un filtre entre le compartiment sanguin de la mère et celui du futur enfant, pour permettre l'échange de nutriments, d'oxygène et de déchets entre la mère et le fœtus. Il est essentiel au maintien de la vie et à la croissance du fœtus pendant la grossesse.

Le placenta se développe tout au long de la grossesse : sa surface d'échange augmente, et il devient plus facile à franchir au fil du temps. Les voies de passage à travers le placenta sont similaires à celles de l'intestin. Une molécule présente dans le sang de la mère peut traverser le placenta par diffusion passive (basée sur un gradient de concentration), ou par endocytose. Contrairement à l'intestin, qui bénéficie d'un premier passage entérique, le placenta n'effectue pas ce filtrage initial. Les molécules peuvent facilement passer à travers lui, et le métabolisme à ce niveau est insuffisant pour dégrader les médicaments qui le traversent. En tant que pharmaciens, il nous incombe d'être attentifs aux effets potentiels des médicaments

sur le fœtus ou l'embryon lorsque nous les délivrons, étant donné que le placenta ne fournit pas systématiquement cette protection.

Les effets potentiels d'un médicament sur l'enfant vont évoluer au cours des 9 mois de grossesse. En effet, en fonction de la période et de la durée d'exposition à un quelconque médicament, de la physiologie du placenta, et de la phase de développement de l'enfant, les conséquences ne seront pas les mêmes. Globalement, on distingue 3 périodes de toxicité :

- Pendant les 3 premiers mois (J13 à J56), on parle de tératogénicité : c'est la période pendant laquelle les organes se forment et les risques de fausse couche ou de malformation sont maximaux (anomalie du cœur, bec de lièvre, défaut de formation des membres).
- Pendant la suite de la grossesse (J57 à la naissance), on parle de fœtotoxicité : à ce moment-là les organes sont majoritairement formés mais nécessitent d'augmenter en taille et en fonctionnalité. Par conséquent, les risques se portent sur la maturation et la croissance des organes (faible poids à la naissance, atteinte rénale).
- À partir de la naissance, on entre dans la période néonatale : certains médicaments peuvent avoir une demi-vie longue, qui pourront alors s'accumuler et avoir des effets chez l'enfant en post-partum (156).

### **Traitement de crise chez la femme enceinte**

Dans un premier temps, il sera important de rassurer la patiente en lui expliquant que la migraine n'a généralement pas d'impact négatif sur le déroulement de la grossesse, et que pour la plupart des femmes, on observe même une amélioration des crises. En ce qui concerne la poursuite de la prise de médicaments, les directives à suivre dépendront du type de médicament en question.

Le paracétamol est depuis longtemps le choix privilégié pour le soulagement de la douleur chez les femmes enceintes, notamment pour le traitement de la migraine. Il a été considéré depuis de nombreuses années que son utilisation occasionnelle tout au long de la grossesse ne présentait aucun risque. Cependant, récemment, certaines études ont évoqué une possible association entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et le développement d'asthme ou d'hyperactivité chez l'enfant. Il convient toutefois de noter que les preuves à l'appui de ces allégations restent limitées et sujettes à des biais potentiels liés à la collecte d'informations, à

la sélection des participants et à des facteurs de préjugés résiduels. Bien qu'il soit nécessaire de mener des études mieux conçues et plus complètes, l'utilisation du paracétamol reste jusqu'à présent indiquée (113)(155) (157)(158).

Concernant les AINS, leur utilisation est bien plus délicate. Les risques pour l'enfant vont différer en fonction du moment de prise au cours des 9 mois. Selon la période, le niveau de précautions n'est pas le même :

- Au cours du premier et du second trimestre : Selon les recommandations françaises telles que le CRAT ou les RCP, l'usage occasionnel de l'aspirine et des AINS est considéré comme une option en seconde intention au cours des cinq premiers mois de la grossesse. Cependant, des évaluations ont soulevé des préoccupations concernant l'ensemble des AINS, suggérant des risques pour le développement des enfants, tels que l'anophtalmie ou la microophtalmie, les anomalies de la paroi corporelle des membres associées aux bandes amniotiques, la sténose valvulaire pulmonaire, les fissures buccales et les anomalies du tube neural. En ce qui concerne les investigations portant seulement sur l'ibuprofène, très fréquemment utilisé pour traiter la migraine, les analyses ont été plus rassurantes. Des études portant sur une exposition à cette substance pendant 7 à 30 jours au cours des cinq premiers mois de grossesse n'ont pas révélé de risques statistiquement significatifs. Par conséquent, l'utilisation de l'ibuprofène au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée semble être sans danger, tandis que celle des autres AINS est plus incertaine. Leur utilisation, si elle est inévitable, devra se faire en seconde intention, avec parcimonie et uniquement après avoir obtenu l'approbation du médecin traitant.
- Au cours du dernier trimestre, les recommandations sont unanimes : quel que soit la voie d'administration et quel que soit la dose, absolument tous les AINS sont contre-indiqués. L'exposition peut avoir des conséquences graves pour l'enfant à naître, qui sont d'autant plus à craindre que cette exposition est proche du terme et prolongée. En effet, l'inhibition des prostaglandines causée par les AINS provoque chez le fœtus des complications à la fois cardio-pulmonaire (par fermeture prématurée du canal artériel), rénale, voire des hémorragies digestives et intracrâniennes. Chez la mère, ils peuvent provoquer une augmentation du temps de saignement (157)(158).

Selon les recommandations, et depuis leur mise sur le marché dans les années 90, l'utilisation de triptans pendant la grossesse est déconseillée, et il a même été recommandé de signaler toute exposition médicamenteuse aux centres régionaux de pharmacovigilance. Les risques associés comprenaient un faible poids à la naissance, un accouchement prématuré et des anomalies fœtales mineures. Cependant, ces informations, qui sont maintenant relativement anciennes et limitées, ont été progressivement supplantées par des données rassurantes issues de la pharmacovigilance. L'usage des triptans au cours de la grossesse ne serait finalement pas associé à un risque majeur de malformation congénitale. Lorsque la prise d'un triptan est jugée nécessaire et approuvée par le médecin traitant, la première option à privilégier est le sumatriptan, en particulier sous sa forme en spray nasal, car c'est celui pour lequel le plus de données concernant son utilisation pendant la grossesse ont été collectées. En cas d'inefficacité ou de besoin, d'autres triptans tels que le rizatriptan, le zolmitriptan ou éventuellement l'élétriptan peuvent être envisagés. Cependant, il convient de noter que les données disponibles pour le naratriptan, le frovatriptan et l'almotriptan sont actuellement insuffisantes pour évaluer leur sécurité d'utilisation pendant la grossesse (157)(158).

Les dérivés de l'ergot de seigle, qu'il s'agisse de l'ergotamine ou de la digydroergitamine, sont contre indiqués durant les 9 mois de grossesse. De par leurs effets vasoconstricteurs, ils diminuent le flux sanguin utérin et augmentent la contractilité de l'utérus, ce qui a pour conséquence une augmentation du risque d'avortement spontané (157).

Enfin, si la crise s'accompagne de troubles digestifs tels que des nausées ou des vomissements, il est recommandé d'utiliser le métoclopramide ou la doxylamine comme option thérapeutique privilégiée. Une dose de 10 mg de métoclopramide, de préférence sous forme de suppositoire, est avantageuse en raison de son action rapide contre la migraine. En cas d'inefficacité, le CRAT suggère d'envisager l'utilisation de la métopimazine ou de la dompéridone.

Il est important de noter que l'utilisation d'un TENS reste une option envisageable pendant toute la grossesse, à condition de ne pas le placer sur la région abdominale. Par ailleurs, la consommation de caféine, que ce soit sous forme de boissons ou de médicaments, qui pouvait être bénéfique pour certaines patientes avant la grossesse, est déconseillée pendant cette période. Son utilisation, qu'elle soit élevée ou modérée, suscite des controverses en raison de

son association avec un risque accru de fausses couches, de faible poids à la naissance et de naissances prématurée (158)(159)(160).

### **Traitement de fond chez la femme enceinte**

Comme évoqué précédemment, la grossesse a tendance à réduire, voire à éliminer, les crises migraineuses. En conséquence, la plupart des femmes enceintes n'ont plus besoin d'un traitement de fond pour leur migraine. Cependant, il est important d'évaluer la nécessité d'un traitement préventif au cas par cas, car dans certains cas, le risque associé à la non-gestion de la migraine pendant la grossesse peut surpasser celui lié à la prise de médicaments. Ce risque inclut des complications telles que l'accouchement prématuré, la prééclampsie et le faible poids à la naissance.

Ainsi, lorsque l'utilisation d'un traitement préventif est justifiée, on peut opter pour deux types de bêtabloquants, le propranolol ou le métoprolol, en première intention, ou éventuellement l'amitriptyline en deuxième choix. Il est à noter que ces médicaments peuvent être utilisés à n'importe quel stade de la grossesse. En cas d'inefficacité de ces traitements, le pizotifène et l'oxotérone peuvent être envisagés comme alternatives. Quant à la famille des anti CGRP, il n'y a à ce jour que trop peu de données sur ces effets chez la femme enceinte. La voie des CGRP jouant un rôle primordial dans la régulation du flux sanguin uroplacentaire, ces molécules sont par principe de précaution contre indiquées en cas de grossesse. Il en est de même pour le topiramate, qui est nous l'avons vu, une molécule tératogène.

Si la prise de certaines molécules est autorisée pendant la grossesse, la prudence concernant leur utilisation se renforce. Afin d'éviter tout risque de bradycardie chez le nouveau-né, la prise de bêtabloquants devra par exemple être arrêtée au plus tard 3 jours avant l'accouchement. Il sera nécessaire par la suite de surveiller la fréquence cardiaque et la glycémie du nourrisson pendant au minimum ses 3 premiers jours de vie. Concernant l'amitriptyline, son arrêt est préconisé un mois avant le terme afin d'éviter un syndrome de sevrage au nouveau-né, et ce, quel que soit le dosage.

Par ailleurs, les approches comportementales et non médicamenteuses telles que l'activité physique, la nutrition, les habitudes de sommeil, les techniques de relaxation, le biofeedback, et l'acupuncture ne présentent aucun risque pour le développement du fœtus. Elles

continuent de jouer un rôle fondamental dans la stratégie préventive pour les femmes enceintes souffrant de migraines ou celles qui planifient une grossesse (113)(157).

### **Comportement favorable au bon déroulement de la grossesse**

La préparation en vue d'une grossesse est une étape cruciale pour garantir les meilleures conditions possibles au début de cette aventure. Pour assurer une grossesse réussie et la naissance d'un enfant en bonne santé, il est essentiel d'aider les futurs parents à adopter les bonnes pratiques. Pour les femmes migraineuses qui envisagent une grossesse, il est recommandé de planifier des consultations pré-conceptionnelles, que ce soit avec un médecin ou une sage-femme. L'objectif est d'évaluer leur état de santé et, le cas échéant, d'adapter leurs traitements pour les rendre compatibles avec la grossesse. Cette préparation revêt une importance particulière, d'une part parce que certaines substances telles que les AINS peuvent avoir un impact temporaire sur la fertilité féminine, d'autre part car le début de grossesse est la période pendant laquelle les risques de malformation sont les plus importants.

Cette phase de préparation offre une opportunité à la fois pour ajuster les traitements qui pourraient représenter un risque pour la grossesse et pour éviter des modifications abruptes de la prise de médicaments. Il est crucial de souligner que la découverte d'une grossesse ne devrait jamais inciter les patientes à prendre seules la décision d'arrêter un traitement ou de modifier les doses prescrites. Une telle décision pourrait entraîner la perte des avantages du traitement et favoriser la réapparition de symptômes, ce qui pourrait mettre en danger la santé de la mère et de l'enfant à naître. Un exemple concret concerne l'amitriptyline, où un arrêt brusque expose la femme enceinte à un syndrome de sevrage. Il est donc essentiel de procéder avec prudence et de consulter un professionnel de la santé pour prendre des décisions éclairées afin de garantir une grossesse en toute sécurité.

Ces indications sont de surcroît valables dans un contexte d'automédication tout au long de la grossesse. Il est essentiel d'éviter de prendre des analgésiques qui n'ont pas été approuvés par un professionnel de la santé, et de limiter la durée du traitement au strict nécessaire. En général, il est fortement recommandé de consulter son médecin, sage-femme ou pharmacien avant de prendre tout médicament (qu'il s'agisse de médicaments en vente libre, de médicaments prescrits précédemment, de produits naturels à base de plantes ou d'huiles essentielles). En parallèle, il est important que l'équipe de la pharmacie soit proactive en

demandant systématiquement à qui sont destinés les produits vendus et si la personne est enceinte, afin de minimiser les risques. Les demandes d'anti-inflammatoires, par exemple, sont fréquentes au comptoir et représentent une opportunité pour sensibiliser les femmes enceintes aux précautions nécessaires (161).

### **Le post partum**

Après la naissance, 30 à 40% des femmes souffrent de céphalées. La migraine plus particulièrement va toucher en priorité les femmes ayant des antécédents de migraine menstruelle. Pour certaines mamans, les crises de migraine peuvent même débuter pendant cette période. Normalement, l'intensité de la migraine augmente au cours de la première semaine suivant l'accouchement, pour ensuite revenir à la fréquence et au profil de migraines observés avant la grossesse. Cependant, il est essentiel d'évaluer les femmes souffrant de maux de tête aigus après l'accouchement pour exclure une céphalée secondaire.

La chute des niveaux d'œstrogènes après l'accouchement peut expliquer la recrudescence des crises, d'autant plus que des facteurs de risque tels que la fatigue et le stress s'ajoutent à ce contexte hormonal.

La migraine post-partum ne bénéficie pas d'un traitement spécifique, mais des précautions doivent être prises en cas d'allaitement. En présence d'un état dépressif associé (qui touche 1 à 2 femmes sur 10 en post-partum), l'amitriptyline peut être une option appropriée si la mère n'allait pas (73) (157)(162).

Un tableau récapitulatif des recommandations concernant le traitement de la migraine durant la grossesse, ainsi que les mesures à prendre en amont du projet se trouve en annexe (Annexe 6).

## 3- PRISE EN CHARGE DES FEMMES ALLAITANTES

### **Influence de l'allaitement sur la migraine**

À ce jour, un nombre limité d'études a examiné l'impact de l'allaitement sur les migraines. L'une de ces études (163) a suivi 49 femmes ayant des antécédents de migraine, qu'elle soit avec ou sans aura, pendant leur grossesse et après l'accouchement. Les résultats suggèrent



que l'allaitement maternel a un effet protecteur, se traduisant par une réduction des récives de migraines, notamment au cours de la première semaine et du premier mois suivant l'accouchement. Les chercheurs ont émis l'idée que l'allaitement maternel pourrait augmenter les niveaux d'hormones antinociceptives, telles que la vasopressine et l'ocytocine, et avoir un impact positif sur l'état émotionnel. Une étude plus vaste, appelée MIGRA (164) , a suivi 208 femmes pendant la même période, mais ses résultats n'ont pas montré d'influence significative de l'allaitement maternel sur l'apparition des maux de tête pendant la période post-partum.

Ainsi, bien que l'efficacité protectrice de l'allaitement maternel vis-à-vis des migraines fasse l'objet de débats, il n'y a actuellement aucune indication claire que l'allaitement maternel aggrave la fréquence ou la sévérité des migraines (157).

### **Rappels sur l'allaitement**

L'allaitement, dans le continuum de la grossesse, revêt une importance capitale tant pour la mère que pour son nourrisson. D'abord, il favorise un développement optimal de l'enfant en lui fournissant une source de nutriments idéale. De plus, grâce aux anticorps transmis par la mère, il contribue à renforcer son système immunitaire. De manière plus générale, l'allaitement offre des avantages à long terme en réduisant le risque de certaines affections telles que l'asthme, la dermatite atopique, et la rhinite allergique, en diminuant les infections des voies respiratoires, en prévenant les érythèmes fessiers, en favorisant une prise de poids saine, et en réduisant les risques d'obésité. Du point de vue de la mère, l'allaitement renforce le lien avec son bébé et contribue à son bien-être post-partum en réduisant les risques de dépression, en facilitant la perte de poids, en favorisant la réduction des saignements utérins, et en accélérant le retour à une taille utérine normale. À plus long terme, il engendre une augmentation de la minéralisation osseuse et diminue les risques de cancers du sein, des ovaires et de l'utérus (165).

Il est essentiel que chaque professionnel de la santé informe les parents des nombreux avantages de l'allaitement, afin qu'ils puissent prendre une décision éclairée à ce sujet. Cependant, en dépit de tous les bénéfices évoqués, cette période peut aussi engendrer des douleurs ou des lésions au niveau des mamelons, ainsi que des complications mammaires telles que l'engorgement, la lymphangite ou la mastite. La durée de l'allaitement est une

décision personnelle et dépendante de nombreux facteurs. Elle devrait être déterminée par la mère et l'enfant, en prenant en compte leurs besoins, leur confort et leur santé, sans être soumis à des normes sociales ou à des attentes externes. Si l'OMS recommande l'allaitement exclusif pendant les six premiers mois, ces recommandations ne doivent pas être interprétées comme une norme rigide, mais plutôt comme un point de départ pour les femmes afin de prendre des décisions informées sur l'allaitement en fonction de leur situation individuelle. Le choix de continuer ou non l'allaitement doit être respecté sans jugement ni pression extérieure, et que le bien-être de la mère et de l'enfant doit être la priorité.

Afin de déterminer la possibilité d'utiliser un médicament par une mère qui allaite, il est essentiel d'évaluer l'exposition du nourrisson au médicament à travers le lait maternel. Pour ce faire, on se réfère à la dose relative pour le nourrisson (RID), dont une valeur inférieure à 10% est considérée comme non dangereuse pour l'enfant. Il convient également de prendre en compte l'âge du nourrisson, qui représente un facteur significatif. En effet, au fur et à mesure que les mécanismes d'élimination des médicaments évoluent, même les médicaments présentant un RID relativement élevé, qui devraient idéalement être évités chez les prématurés et les nouveau-nés, peuvent être administrés en toute sécurité à une mère qui allaite lorsque son nourrisson est plus âgé (166).

### **Traitement de crise chez la femme allaitante**

Le choix d'un médicament pour traiter la migraine pendant l'allaitement va dépendre une nouvelle fois de plusieurs facteurs. Certains médicaments sont généralement considérés comme plus sûrs pendant l'allaitement, tels que le paracétamol, qui est souvent recommandé en première intention pour le soulagement de la douleur. Cependant, d'autres options peuvent être envisagées sous la supervision d'un professionnel de la santé.

Le paracétamol tout d'abord est donc l'antalgique de référence chez la femme enceinte. Il a l'avantage d'être excrété dans le lait à de faibles concentrations. Par ailleurs, sa capacité métabolique est à peu près similaire chez les nouveaux nés et chez les adultes. Cette molécule est ainsi considérée comme sûre pendant l'allaitement.

Les AINS et l'aspirine sont de prime abord déconseillés. Les avis varient toutefois, et les dernières recommandations autorisent leur utilisation dans des circonstances spécifiques, sous réserve d'une exposition minimale et d'une grande prudence.

- Si le recours à un AINS s'avère nécessaire, l'ibuprofène est préféré, suivi éventuellement du kétoprofène ou du diclofénac. L'ibuprofène est privilégié en raison de sa brève demi-vie d'élimination (environ deux heures), de l'absence de métabolites actifs et d'une faible excrétion dans le lait maternel. De plus, aucune réaction indésirable n'a été signalée chez les nourrissons allaités.
- Selon une revue récente, le diclofénac et le naproxène ont également été considérés comme compatibles avec l'allaitement maternel, bien que l'on doive faire preuve de prudence en raison d'un profil de risque moins certain. Le naproxène peut en effet entraîner des effets indésirables chez le nourrisson allaité, tels que la somnolence et les vomissements.
- En ce qui concerne l'aspirine, elle a longtemps été déconseillée en raison de ses effets potentiels graves sur le nourrisson allaité, notamment le risque d'hémolyse ou du syndrome de Reye. Les précautions à prendre dépendent alors de la dose utilisée. Ainsi, seule l'administration occasionnelle d'une dose anti-inflammatoire est envisageable pendant l'allaitement. À titre d'information, une utilisation chronique de l'aspirine à des fins anti-agrégantes plaquettaires est elle aussi envisageable.

Pour l'utilisation de triptans, il est primordial une nouvelle fois de faire preuve de vigilance et de consulter son médecin traitant. Si la nécessité d'une prise se présente, il est recommandé de suspendre l'allaitement dans les 24 heures qui suivent. Parmi les membres de cette classe de médicaments, l'élétriptan et le sumatriptan sont à privilégier en raison de leur faible RID. De plus, l'élétriptan présente l'avantage supplémentaire de se lier étroitement aux protéines, ce qui réduit encore davantage son passage dans le lait maternel. Pour les autres triptans, en l'absence de données concluantes, il est généralement recommandé de les éviter.

Enfin, il est impératif de déconseiller l'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle en raison de plusieurs facteurs. Tout d'abord, il n'existe que peu de données concernant leur passage dans le lait maternel, ce qui génère un risque d'effets indésirables. De plus, ces dérivés ont une demi-vie prolongée, ce qui accroît la possibilité d'une exposition prolongée au nourrisson. En outre, il existe un risque théorique de réduction de la lactation, car l'ergotamine peut inhiber

la sécrétion de prolactine, entraînant ainsi une diminution de la production de lait. Bien que la documentation sur ce sujet soit rare, il existe au moins une publication rapportant des troubles digestifs et des convulsions chez un enfant exposé à l'ergotamine par le biais du lait maternel.

Si l'on doit traiter des symptômes digestifs accompagnant la migraine, il semble plus judicieux de privilégier la dompéridone en raison de sa faible présence dans le lait maternel. Le recours au métoclopramide peut être envisagé en deuxième intention, de manière ponctuelle. Par ailleurs, les dispositifs non invasifs de neurostimulation s'avèrent utiles en cas de migraine aiguë pendant la période d'allaitement, et ils ne présentent a priori aucun risque pour la sécurité des nourrissons allaités (73)(157)(166)(167).

### **Traitement de fond chez la femme allaitante**

Si une prophylaxie s'avère utile pendant l'allaitement, il est souhaitable d'orienter la maman vers les mêmes molécules préconisées au cours de la grossesse, c'est à dire le propranolol en première intention, ou bien le métoprolol ou l'amitriptyline.

Les risques associés à la prise de bêtabloquants pendant l'allaitement sont principalement la bradycardie et l'hypoglycémie chez le nouveau-né. Pour minimiser ces risques, la première option recommandée est le propranolol, qui présente un faible passage dans le lait maternel, bénéficie d'une expérience significative d'utilisation pendant cette période, et a des antécédents bien documentés en ce qui concerne ses effets indésirables. En seconde intention, le métoprolol peut également être envisagé, car il présente également un faible passage dans le lait, bien que nous ayons moins d'expérience avec cette molécule pendant l'allaitement. Bien qu'aucun symptôme résultant du blocage des récepteurs  $\beta$  n'ait été signalé précédemment chez les nourrissons exposés au propranolol ou au métoprolol par le biais du lait maternel, certains experts recommandent néanmoins une surveillance étroite des nourrissons exposés à ces médicaments pour détecter tout signe potentiel. Il convient de noter que bien que de tels effets puissent poser un problème chez les nourrissons prématurés ou nouveau-nés, il est peu probable qu'un tel effet pharmacologique se produise chez un nourrisson allaité.

En cas d'inefficacité ou de contre-indication des  $\beta$ -bloquants, l'amitriptyline pourrait être envisagée comme une option de prophylaxie contre la migraine pendant la période post-partum. Les niveaux de la molécule active et de son métabolite actif, la nortriptyline, dans le lait maternel sont relativement bas, estimés à seulement 1,2 à 2,5 %. Jusqu'à présent, les effets indésirables observés chez les nouveau-nés sont rares, mais les données sont limitées. Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence dans de tels cas, en surveillant attentivement le nourrisson à la recherche de signes tels que la somnolence, des difficultés à téter et la constipation.

Enfin, l'utilisation de compléments alimentaires est tout à fait envisageable. En ce qui concerne le magnésium, il est généralement présent dans le lait maternel, et une étude suggère que l'apport maternel en magnésium n'entraîne qu'une légère augmentation de sa concentration dans le lait. Étant donné que l'absorption du magnésium par l'intestin est limitée, il n'y a aucune raison de penser qu'un excès de magnésium dans le lait maternel aurait des effets significatifs sur le nourrisson (73)(157)(167).

#### IV.E- PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE EN CAS D'APPORT D'HORMONES EXOGÈNES

Nous avons jusqu'à présent examiné l'influence des fluctuations hormonales endogènes chez les femmes sur la migraine. Désormais, nous nous pencherons sur les effets potentiels de l'administration externe d'hormones sexuelles sur cette affection.

##### 1- MIGRAINE ET CONTRACEPTION

###### **Les contraceptions disponibles en France**

À l'heure actuelle, nous disposons en France d'une part des contraceptions hormonales, qui regroupent la contraception oestro-progestative et la contraception progestative seule et, d'autre part, les contraceptions non hormonales, avec essentiellement les dispositifs intra-utérins (DIU).

Les contraceptions combinées reposent sur la combinaison d'œstrogènes et de progestatifs. L'éthinylestradiol a longtemps été le composant principal de la plupart de ces pilules contraceptives, bien que ses concentrations aient considérablement diminué au fil des

années, oscillant actuellement entre 40 et 15 µg. Plus récemment, deux contraceptions combinées, l'une quadriphasique associée au diénogest et l'autre monophasique en association avec l'acétate de nomégestrol, ont été mises sur le marché et sont à base d'estradiol.

En ce qui concerne les molécules progestatives, elles sont le plus souvent des dérivés de la testostérone, classées en générations en fonction de leur date de mise sur le marché. Des contraceptifs oraux contenant des molécules progestatives non dérivées de la testostérone sont également disponibles depuis peu de temps, notamment la drospirénone, l'acétate de chlormadinone, l'acétate de cyprotérone et l'acétate de nomégestrol.

Ces contraceptifs peuvent être administrés par voie orale, vaginale ou transdermique. Les contraceptions microprogestatives, composées de lévonorgestrel ou de désogestrel, sont prises par voie orale. Les implants à base d'étonogestrel permettent une libération sous-cutanée et sont efficaces pendant trois ans. Le dispositif intra-utérin libère de faibles doses de lévonorgestrel directement dans l'utérus, agissant localement sur l'endomètre et les glaires cervicales. Une autre option est l'administration intramusculaire de médroxyprogestérone, bien que cette méthode de contraception soit peu courante en France en raison de ses effets indésirables métaboliques et vasculaires importants.

Les contraceptions non hormonales recourent à divers moyens pour prévenir les grossesses. Parmi ces méthodes, on trouve les DIU de types variés, qui fonctionnent comme des contraceptifs mécaniques. Par ailleurs, il est possible d'opter pour une contraception permanente en procédant à la ligature des trompes, une procédure soumise à une réglementation stricte qui impose un délai de réflexion médico-légal de 4 mois, en raison de son caractère irréversible. Il convient de noter que la vasectomie, une méthode de contraception permanente masculine, peut également être envisagée par les couples stables, notamment en cas de contre-indication à l'anesthésie chez la femme. En outre, l'Organisation mondiale de la santé regroupe sous le terme générique de "méthodes de barrière" plusieurs méthodes contraceptives moins efficaces, telles que le préservatif masculin ou féminin, les spermicides, le diaphragme ou la cape cervicale (114).

## La contraception hormonale continue comme traitement préventif des migraines cataméniales

Les approches contraceptives continues impliquent la prise ininterrompue d'une contraception, ou éventuellement une pause de courte durée, dans le but de supprimer ou de diminuer l'activité ovarienne ainsi que les saignements menstruels. Cette méthode offre une gestion efficace des déclencheurs de la migraine hormonale. Plusieurs options sont envisageables au sein du panel de pilules actuellement disponibles sur le marché :

- Les pilules combinées faiblement dosées : Le passage à ce type de pilule peut facilement résoudre le problème pour certaines femmes. En réduisant les doses d'œstrogènes et en raccourcissant, voire en supprimant la période d'arrêt, certaines peuvent éviter les crises de migraine. On retrouve ainsi un éventail de pilules combinées associant un progestatif à soit de l'éthinylestradiol soit de l'estradiol faiblement dosé (entre 15 et 30 µg) et dont la prise s'étale sur 24, 26, ou même 28 jours par cycle. La prise de COEP en continu permet d'obtenir une aménorrhée chez 80 à 100 % des femmes après un an de traitement, réduisant ainsi le risque de migraine. Cependant, il convient de noter que les données issues des essais cliniques initialement conçus à des fins contraceptives ou pour le soulagement des symptômes de la préménopause sont très limitées en ce qui concerne la migraine. Néanmoins, la Fédération européenne des céphalées (EHF) et la Société européenne de contraception et de santé reproductive (ESCRH) recommandent la contraception hormonale continue aux femmes migraineuses qui ont besoin d'une contraception, qui souffrent de céphalées de retrait d'œstrogènes, ou qui nécessitent un traitement par contraceptifs hormonaux combinés (CHC) pour des raisons médicales. Ce mode de contraception est déconseillé aux femmes présentant des migraines avec aura, car cela pourrait accroître les risques d'accident vasculaire cérébral ischémique. Par conséquent, il est recommandé de dépister d'autres facteurs de risque vasculaire chez ces femmes, tels que l'hypertension, l'obésité et le tabagisme.
- La contraception progestative pure : Chez les femmes souffrant de migraine avec aura, on pourra proposer une pilule qui ne comporte pas d'œstrogènes ou un moyen de contraception non hormonale. L'emploi d'une contraception progestative pure,

administrées sous différentes formes, peut alors être bénéfique dans de nombreux cas en induisant une aménorrhée :

- La pilule progestative pure, illustrée par l'utilisation de désogestrel à 75 µg par exemple, agit par un effet anti-gonadotrope, induisant ainsi une hypo-œstrogenie. Cette réduction de la sécrétion d'œstrogènes endogènes est bénéfique pour atténuer l'apparition des crises en période péri-menstruelle. Cependant, malgré plusieurs études suggérant une diminution des migraines avec cette méthode contraceptive, la qualité des données est limitée en raison de la conception rétrospective des études, de l'absence de groupe témoin, et du petit nombre de patientes incluses. Par ailleurs, étant donné que l'activité ovarienne n'est pas complètement inhibée, des saignements non programmés sont fréquents.
- En outre, d'autres méthodes, telles que l'injection de progestérone, l'utilisation d'implants de progestérone, ou encore la prise orale de dydrogestérone (DUPHASTON®), peuvent également être employées pour inhiber l'ovulation, entraînant ainsi une aménorrhée bénéfique pour les femmes sujettes à la migraine (8)(15)(71)(113).

### **Les risques de survenue d'AVC**

La survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique chez les femmes jeunes est un événement rare, estimé à environ 10 cas pour 100 000 femmes par an dans la tranche d'âge de 15 à 44 ans et à 38 cas pour 100 000 femmes par an dans la tranche d'âge de 40 à 59 ans. Cependant, chez les femmes migraineuses, il semble y avoir une augmentation du risque, en particulier chez celles qui souffrent de migraine avec aura. Une récente publication d'un consensus européen a réexaminé l'ensemble des données de la littérature concernant le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés et a trouvé un risque six fois plus élevé en cas d'aura. De plus, il est possible que le risque d'infarctus cérébral soit également lié à la fréquence des épisodes migraineux avec aura.

De son côté, la contraception oestroprogestative représente elle aussi un facteur de risque d'accident vasculaire. De multiples études ont démontré l'augmentation de ce risque, notamment pour les COP de première génération. Très peu de données cependant ont été



publiées concernant leur voie d'administration. La contraception progestative pure quant à elle n'a pas été associée à une augmentation du risque d'infarctus cérébral

Ainsi, la dangerosité pour la patiente découle de la synergie de plusieurs facteurs de risque. Outre l'état migraineux et la prise de contraceptifs oraux combinés (COP), le tabagisme peut s'ajouter en tant que facteur indépendant de risque vasculaire bien établi. L'utilisation de COP par une femme souffrant de migraines a été associée à une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, avec un risque relatif variant de 5 à 17 selon les études. De même, le tabagisme chez les femmes migraineuses est associé à un risque relatif compris entre 4 et 12. Enfin, lorsque ces trois facteurs sont présents simultanément, leur interaction est mise en évidence avec un risque relatif de 34.

Les recommandations pour la prescription de contraceptifs chez les femmes migraineuses visent à minimiser les risques vasculaires potentiels. Lors de l'entretien médical, le prescripteur doit interroger la patiente sur la présence de migraines, en précisant leur type, qu'il s'agisse de migraines avec ou sans aura, et s'il existe une relation avec le cycle menstruel. Il est également essentiel d'identifier d'autres facteurs de risque éventuels tels que l'hypertension artérielle, le tabagisme, la dyslipidémie, le surpoids, le diabète, un âge supérieur à 35 ans ou des antécédents familiaux (115)(114)(168).

- Si la patiente souffre de migraines sans aura et ne présente pas de facteurs de risque associés, une COP peut être envisagée sous surveillance clinique étroite. Cependant, si la fréquence des crises augmente, leur intensité s'aggrave ou si des auras apparaissent, un bilan est nécessaire, et il peut être nécessaire d'arrêter la COP au profit d'une contraception mécanique ou d'une contraception progestative seule.
- Dans le cas où la patiente présente des migraines sans aura mais présente des facteurs de risque vasculaires, il convient de traiter ces facteurs si possible. Toutefois, si la correction des facteurs de risque est impossible ou si la femme a plus de 35 ans, l'utilisation de COP est contre-indiquée. Dans cette situation, l'utilisation de contraceptifs progestatifs ou de contraceptifs mécaniques est toujours une option valable.
- En présence d'auras migraineuses, la COP est contre-indiquée quelle que soit l'âge de la femme, conformément aux directives de l'OMS. Dans ce cas, les contraceptifs

progestatifs ou les contraceptifs non hormonaux peuvent être envisagés (113)(114)  
(115)(168).

### **Précautions à l'égard du topiramate**

Une attention particulière doit être portée aux antiépileptiques utilisés pour le traitement de fond des migraines lorsque la patiente prend également une contraception orale. Ces médicaments sont des inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, ce qui peut affecter le métabolisme hépatique des contraceptifs de différentes manières.

Le topiramate, qui est l'antiépileptique préféré en France pour la prophylaxie de la migraine, est métabolisé par l'enzyme CYP3A4, la même enzyme utilisée pour métaboliser les œstrogènes et la progestérone. Cela entraîne le métabolisme des hormones sexuelles, ce qui peut entraîner une réduction des taux d'hormones pouvant atteindre jusqu'à 55%. La prudence est donc de mise, d'autant plus que le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse, ce qui rend impérative l'utilisation d'une contraception hautement efficace. Les études divergent, mais dans l'ensemble, il n'y a généralement pas d'effet significatif sur les contraceptifs oraux à des doses inférieures à 200 milligrammes par jour. Aux États-Unis, la dose approuvée par la FDA est de 100 milligrammes.

Il est essentiel de discuter avec le médecin pour déterminer la meilleure méthode contraceptive à utiliser si le topiramate est nécessaire, ou envisager une alternative pour la prophylaxie de la migraine. En tant que professionnels de la santé, notre rôle en pharmacie sera de rappeler ces précautions dès que l'occasion se présente : il est facile d'interroger sur la survenue de nouvelles céphalées lors de la délivrance d'une pilule, et de rappeler les mesures hygiéno-diététiques afin de faciliter la disparition des facteurs de risques cardiovasculaires (115).

### **Complément**

Enfin, il convient de souligner que les traitements non hormonaux pour les crises de migraine, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les triptans, n'interfèrent pas avec l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Un tableau récapitulatif des recommandations concernant la contraception chez les femmes migraineuses se trouve en annexe (Annexe 7).

## 2- MIGRAINE ET TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE

L'entrée dans la ménopause représente une étape majeure de la vie féminine, marquée par l'arrêt définitif des menstruations et la perte de la capacité de reproduction en raison de la diminution graduelle de la production d'hormones par les ovaires. Elle survient généralement entre 45 et 55 ans et est souvent accompagnée de symptômes inconfortables, tels que les bouffées de chaleur, les perturbations du sommeil, la sécheresse vaginale, ainsi que d'autres changements physiologiques, notamment la diminution de la densité osseuse et une augmentation du risque de problèmes cardiovasculaires. Le diagnostic de la ménopause est établi lorsque l'aménorrhée persiste pendant au moins 12 mois consécutifs.

### **Influence de la ménopause sur la migraine**

À l'instar de la puberté ou de la grossesse, la ménopause est elle aussi une période durant laquelle les femmes voient leurs taux d'œstrogène et de progestérone varier. Il est alors pertinent de se demander l'impact que peuvent avoir ces changements hormonaux sur la migraine.

Le moment le plus délicat survient généralement pendant la péri-ménopause, une phase qui peut s'étendre sur plusieurs années et au cours de laquelle le corps des femmes connaît des fluctuations irrégulières des niveaux d'œstrogènes. Les menstruations deviennent imprévisibles, des symptômes apparaissent, et il peut y avoir une augmentation temporaire des crises migraineuses. Cependant, il est important de noter que cette expérience varie considérablement d'une personne à l'autre, car de nombreux facteurs peuvent influencer la fréquence et l'intensité des migraines.

Au fil du temps, les niveaux hormonaux diminuent progressivement, ce qui a tendance à améliorer grandement la fréquence et la sévérité des migraines. Cette transition peut prendre de deux à trois ans, tout comme la puberté, qui marque progressivement l'établissement du fonctionnement ovarien, la ménopause représente une diminution progressive. Pour les femmes dont les migraines étaient principalement déclenchées par les fluctuations

hormonales liées aux menstruations, la ménopause apporte souvent un soulagement complet. Pour celles dont les migraines étaient déclenchées par une combinaison de facteurs hormonaux et d'autres déclencheurs, la ménopause signifie un déclencheur de moins, ce qui se traduit par une réduction de la fréquence et de l'intensité des migraines. Cependant, dans le cas des migraines avec aura, il est possible que les crises se poursuivent jusqu'à un âge avancé.

En général, la prévalence de la migraine diminue avec l'âge pour les deux sexes, bien que la prédominance chez les femmes persiste après la ménopause. Après 70 ans, le ratio entre les femmes et les hommes atteints de migraine est encore de 2,5 pour 1.

Les migraines survenant pendant la ménopause sont généralement traitées de la même manière que précédemment, à une exception près : une attention accrue devra être portée à l'utilisation des triptans, des dérivés de l'ergot et des anticorps ciblant la CGRP en raison du risque vasculaire associé (73)(103)(169)(170).

### **Les traitements hormonaux de la ménopause**

Le traitement hormonal de la ménopause, également désigné sous les acronymes THM ou THS (traitement hormonal substitutif), est une approche médicale destinée à soulager les symptômes associés à la ménopause. Il implique l'utilisation de médicaments contenant des hormones pour compenser la diminution naturelle des hormones sexuelles apparaissant pendant cette période. Ce traitement combine généralement des œstrogènes avec de la progestérone. Cette association avec un progestatif est essentielle pour réduire le risque de cancer de l'endomètre, en particulier chez les femmes qui n'ont pas subi d'hystérectomie. Le THM est recommandé pour les femmes souffrant de symptômes climatériques qui affectent leur qualité de vie, ainsi que pour celles présentant des anomalies dans leur métabolisme phosphocalcique, car le traitement influence la régulation de la densité osseuse.

Les œstrogènes peuvent être administrés par voie orale ou locale à l'aide de patchs ou de gels. C'est généralement l'estradiol qui est le choix le plus courant, bien que l'estriol puisse également être utilisé. Les doses d'œstrogènes sont ajustées en fonction des symptômes, avec une augmentation progressive si nécessaire pour traiter des problèmes tels que les bouffées de chaleur ou la sécheresse vaginale, et une réduction si des effets secondaires tels qu'une

tension douloureuse des seins se manifestent. Il est important de faire régulièrement une évaluation médicale, au moins une fois par an, pour surveiller l'efficacité du traitement. Afin de minimiser les risques de cancer de l'endomètre, un progestatif (progestérone ou dérivés) est généralement prescrit en association avec les œstrogènes pendant au moins 10 jours par mois. Ces derniers sont disponibles sous forme orale, seuls ou en combinaison directe avec les œstrogènes.

Bien qu'il n'y ait pas de limite de durée stricte pour la poursuite du traitement, il est courant de réévaluer la nécessité et la faisabilité de son maintien au-delà de 5 à 7 ans, en prenant en compte notamment l'état de santé des seins (103)(113)(169)(171)(172).

### **Influence des THM sur la migraine**

Les effets du THM sur la migraine varient considérablement, et il n'existe pas de consensus clair à ce sujet. Différents types de THM peuvent avoir des effets différents : certains peuvent améliorer la migraine, d'autres l'aggraver, tandis que d'autres encore peuvent n'avoir aucun impact sur cette condition. Dans de rares cas, le THM n'a aucun effet sur l'évolution de la migraine. Si une détérioration de la migraine survient après le début du THM, des ajustements doivent être apportés au cas par cas, que ce soit en modifiant le type d'œstrogène, sa dose, sa fréquence, en changeant de mode d'administration (en privilégiant la forme non orale pour éviter les fluctuations quotidiennes des niveaux d'hormones sexuelles) ou en ajoutant des androgènes.

Les options de traitement des symptômes de la ménopause sont similaires à celles des femmes sans migraine, mais elles tiennent compte des effets possibles sur la migraine. Quelques études suggèrent que chez les femmes migraineuses, l'utilisation d'œstrogènes par voie transdermique est préférable à l'administration orale, et que les schémas de traitement continus sont mieux tolérés que les schémas cycliques. Pendant la péri ménopause, le dispositif intra-utérin contenant 52 mg de lévonorgestrel est une option appropriée car il offre une contraception, protège l'endomètre et peut également être bénéfique pour la migraine chez les femmes qui deviennent aménorrhéiques.

Il convient de noter que la progestérone peut entraîner des céphalées et des symptômes prémenstruels, en particulier avec les préparations séquentielles plutôt qu'avec les

combinaisons continues. De plus, il n'y a pas de preuve que la substitution hormonale augmente le risque vasculaire chez les femmes ménopausées, ce qui signifie que ce traitement peut être proposé aux patientes souffrant de migraines avec aura (113)(103).

### **Résumé des recommandations**

Il n'existe pas de solution standard dans le contexte de la ménopause, il est donc essentiel pour les patientes d'en discuter avec leurs médecins. Les relations entre la migraine et les hormones sexuelles sont complexes, ce qui rend parfois le traitement difficile. Une collaboration étroite entre le médecin traitant la migraine et le gynécologue est nécessaire pour offrir aux patientes le traitement le plus approprié. La préménopause est également une période marquée par des perturbations du sommeil et des fluctuations émotionnelles, ce qui ajoute des facteurs de risque qui peuvent influencer sur les crises migraineuses. Dans ce contexte, une approche globale de la prise en charge s'avère indispensable (113)(170).

## DISCUSSION

Nous avons eu l'opportunité d'explorer en profondeur l'incidence des variations hormonales sur les crises migraineuses et les stratégies à adopter pour les gérer de manière optimale. Notre analyse s'est étendue à l'étude des fluctuations hormonales tout au long de la vie reproductive des femmes, englobant les phases de la grossesse et de l'allaitement. Nous avons également examiné les répercussions des apports hormonaux exogènes, qu'ils soient liés à la contraception ou à un traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Il aurait également été pertinent de se pencher sur l'impact potentiel des apports hormonaux exogènes, tels que les thérapies hormonales anticancéreuses, sur la migraine chez les femmes. Bien que les informations disponibles dans la littérature scientifique soient limitées à ce sujet, il est crucial d'approfondir cette dimension pour une meilleure compréhension des interactions entre ces traitements et les céphalées migraineuses.

Par ailleurs, une question intrigante se pose concernant les effets des traitements hormonaux dans le cadre des transitions de genre, notamment dans le passage d'un individu de sexe masculin à féminin. Il serait particulièrement enrichissant d'explorer l'impact des apports hormonaux féminins exogènes sur ces personnes, mais cette question nécessite une recherche plus approfondie et des données supplémentaires pour être pleinement comprise.

Enfin, un autre aspect qui aurait mérité une exploration plus approfondie, mais qui n'a malheureusement pas été abordé en raison du manque de documentation disponible, concerne l'accompagnement dans la transition d'une contraception efficace contre la migraine à un désir de conception, avec le retour potentiel des migraines. Alors que la grossesse est souvent associée à un soulagement des crises migraineuses, la période précédant la conception, durant laquelle aucun traitement hormonal prophylactique n'est envisageable, peut s'avérer complexe à gérer pour les patientes.

Il serait donc pertinent de développer des recommandations spécifiques pour guider les femmes dans cette phase délicate de leur vie reproductive. Ces recommandations pourraient aborder divers aspects, tels que la gestion des symptômes de la migraine pendant la période d'interruption de la contraception, les stratégies non pharmacologiques pour soulager les crises, et les ajustements de mode de vie susceptibles de réduire l'impact des migraines sur la qualité de vie pendant cette période.

De plus, il serait intéressant d'explorer les implications psychosociales de cette transition, notamment en ce qui concerne le soutien émotionnel et le suivi médical adapté aux besoins des patientes. En développant des lignes directrices claires et complètes, les professionnels de la santé pourraient mieux accompagner les femmes dans leur parcours vers la maternité tout en minimisant les complications liées aux migraines. Cette approche holistique contribuerait à garantir une prise en charge globale et personnalisée, répondant aux besoins spécifiques de chaque patiente.



## CONCLUSION

En guise de conclusion, il est essentiel de souligner l'impact significatif des connaissances actuellement obtenues grâce à la recherche sur les mécanismes de la migraine. Ces avancées nous permettent de progresser dans notre compréhension de cette pathologie complexe, et il est manifeste qu'elles sont en constante évolution. Cette dynamique promet des avancées majeures, notamment en ce qui concerne le développement de thérapies plus efficaces pour les années à venir, tant pour le soulagement de la crise aiguë que pour la prophylaxie.

De telles avancées auront des répercussions positives sur la prise en charge des patients, en particulier des chez les femmes, majoritairement concernées par ces maux. Il est impératif que la recherche se concentre davantage sur le rôle spécifique des hormones féminines dans la douleur migraineuse et les symptômes qui l'accompagnent. En explorant cette voie, il est envisageable d'améliorer considérablement le traitement et le soulagement des symptômes chez cette population spécifique.

Par ailleurs, il est crucial de reconnaître l'importance primordiale du suivi, de la prévention, du conseil et de l'écoute dans la prise en charge globale des patientes migraineuses. Ces aspects jouent un rôle déterminant dans l'amélioration de leur qualité de vie. Ainsi, il est impératif que les pharmaciens d'officine soient motivés à adopter une approche plus rigoureuse et engagée dans l'accompagnement des patientes migraineuses qu'ils rencontrent dans leur pratique quotidienne. En œuvrant de concert avec d'autres professionnels de la santé, ils peuvent contribuer de manière significative à l'amélioration du bien-être et du confort des femmes migraineuses.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Résumé des recommandations du traitement de la crise migraineuse, d'après les Recommandation de la SFEMC (46)

RECOMMANDATIONS SUR LE TRAITEMENT DE LA CRISE DE MIGRAINE		Force de la recommandation
<b>Rt1</b>	Expliquer les objectifs de crise, à savoir le soulagement complet des céphalées deux heures (ou à défaut un soulagement significatif de la douleur) après la prise du médicament, avec une réponse soutenue pendant 24 heures et sans effets indésirables	Fort
<b>Rt2</b>	Expliquer aux patients souffrant de migraine avec aura qu'il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique dont l'efficacité a été prouvée pour stopper l'aura.	Fort
<b>Rt3</b>	Expliquer que les traitements de crise doivent être pris précocement (dans l'heure qui suit l'apparition de la crise), avec une posologie adéquate et une voie d'administration adaptée à l'importance des symptômes digestifs.	Fort
<b>Rt4</b>	Expliquer que l'utilisation des traitements de crise doit être limitée dans la mesure du possible à un maximum de 8 jours par mois, car la surconsommation de médicaments entraîne un risque de céphalées par abus de médicaments.	Fort
<b>Rt5</b>	Encourager les patients à utiliser un calendrier des migraines (fréquence et intensité des céphalées et traitement de crise), qui sera revu à chaque visite.	Fort
<b>Rt6</b>	Prescrire un traitement de crise avec un AINS et un triptan, tous deux choisis en fonction des traitements précédents et de la préférence du patient.	Fort
<b>Rt7</b>	Proposer une éducation sur la stratégie de traitement de la migraine de crise : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lorsque la céphalée est légère, prendre un AINS, et ajouter un triptan en cas de réponse insuffisante après 2 heures</li> <li>- Lorsque la céphalée est modérée ou sévère, prendre un triptan, et ajouter un AINS en cas de réponse insuffisante au bout d'une heure.</li> <li>- Dans la migraine avec aura, prendre un AINS au début de l'aura et un triptan au début de la céphalée.</li> </ul>	Fort
<b>Rt8</b>	Éviter de prescrire des opiacés pour traiter la migraine en raison des risques de mésusage, d'abus et de surconsommation de médicaments.	Fort
<b>Rt9</b>	Prescrire paracétamol et métoclopramide chez les patients présentant une contre-indication ou une intolérance aux AINS, à l'aspirine et aux triptans.	Modérée
<b>Rt10</b>	Prescrire du métoclopramide pour traiter les crises accompagnées de nausées ou de vomissements graves.	Fort
<b>Rt11</b>	Expliquer que l'efficacité et la tolérance du traitement de crise sont évaluées après trois crises, et prévoir une visite de suivi.	Fort

RECOMMANDATIONS SUR L'ÉVALUATION ET L'OPTIMISATION DU TRAITEMENT DE CRISE		Force de la recommandation
<b>Rt12</b>	Utiliser le questionnaire d'optimisation du traitement de la migraine (M-TOQ) à chaque visite et optimiser le traitement de crise chez tout patient répondant « non » à un ou plusieurs items.	Fort
<b>Rt13</b>	Choisir une ou plusieurs stratégies pour optimiser l'efficacité et/ou la tolérance du traitement de crise et éduquer le patient <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traiter le plus tôt possible dès le début de la crise</li> <li>- Augmenter la dose d'AINS et/ou de triptan, le cas échéant</li> <li>- Associer simultanément un triptan et un AINS lorsque les crises sont résistantes à un triptan seul et/ou en cas de récurrence intense</li> </ul>	Fort

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proposer une formulation non orale (suppositoire AINS, sumatriptan en spray ou sous cutané) et/ou ajouter du métoclopramide en cas de symptômes digestifs invalidants.</li> <li>- Changer l'AINS pour un autre AINS, et/ou le triptan pour un autre triptan</li> <li>- Associer triptan, un AINS et métoclopramide pour les crises très invalidantes.</li> </ul>	
<b>Rt14</b>	<p>Diagnostiquer la résistance aux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AINS seulement après l'inefficacité complète d'au moins deux AINS, utilisées avec une posologie et une voie d'administration adéquates, chacun ayant été testé sur au moins trois crises distinctes.</li> <li>- Triptans uniquement après l'inefficacité complète d'au moins deux triptans, utilisés avec une dose et une voie d'administration adéquates, chacun ayant été testé sur au moins trois crises distinctes.</li> </ul>	<b>Fort</b>

<b>RECOMMANDATIONS POUR LA PROPHYLAXIE PHARMACOLOGIQUE DE LA MIGRAINE</b>		Force de la recommandation
<b>Rt15</b>	Déterminer l'éligibilité de chaque patient à une prophylaxie sur la base de la préférence du patient, du journal ou du calendrier des jours de migraine, des critères de migraine sévère et de migraine chronique, des échelles HIT-6 et HAD	Fort
<b>Rt16</b>	Initier un traitement prophylactique chez tout patient : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation de médicaments de crise 8 jours ou plus par mois depuis au moins trois mois</li> <li>- Avec une migraine sévère selon les critères français</li> <li>- Avec une migraine chronique selon les critères ICHD-3</li> <li>- Avec une échelle HIT-6 de 60 ou plus</li> <li>- Avec des crises de migraine invalidantes malgré l'optimisation du traitement de crise</li> </ul>	Fort
<b>EN CE QUI CONCERNE L'ÉDUCATION DES PATIENTS ET LE PLAN DE SUIVI OPTIMAL</b>		Force de la recommandation
<b>Rt17</b>	Expliquer les objectifs du traitement prophylactique de la migraine <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'objectif est de réduire les jours de migraine mensuels de 50% dans le cas de la migraine épisodique et de 30</li> <li>- ù dans le cas de la migraine chronique</li> <li>- L'efficacité sera jugée au cours du troisième mois de traitement</li> <li>- La prophylaxie vise également à réduire la consommation de traitement de crise, l'intensité et la durée des crises, et à améliorer la qualité de vie</li> <li>- L'échec peut être dû à une efficacité et/ou des effets indésirables</li> </ul>	Fort
<b>Rt18</b>	Commencez une prophylaxie orale en monothérapie et à faible dose, et augmentez-la progressivement pour atteindre la dose quotidienne optimale, en tenant compte des effets secondaires possibles.	Fort
<b>Rt19</b>	Expliquez que l'observance du traitement prophylactique est obligatoire. Le cas échéant, prescrivez une dose quotidienne unique pour améliorer l'observance.	Fort
<b>EN TANT QUE PROPHYLAXIE DE PREMIÈRE LIGNE DE LA MIGRAINE ÉPIDODIQUE</b>		Force de la recommandation
<b>Rt20</b>	Prescrire le propranolol ou le metoprolol comme médicament de première intention chez tout patient approprié souffrant de migraine épisodique, en raison du haut niveau de preuve de l'efficacité	Fort
<b>Rt21</b>	Prescrire l'amitriptyline, le candésartan ou le topiramate (si contraception hautement efficace) en première intention chez les patients souffrant de migraine épisodique avec une contre-indication aux bêtabloquants, en fonction des préférences du patient et de ses comorbidités.	Fort
<b>EN TANT QUE PROPHYLAXIE DE PREMIÈRE INTENTION DE LA MIGRAINE CHRONIQUE</b>		Force de la recommandation
<b>Rt22</b>	Prescrire le topiramate comme médicament de première intention chez tout patient souffrant de migraine chronique, en raison du haut niveau de preuve de son efficacité (si femme en âge de procréer, s'assurer d'une contraception hautement efficace).	Fort
<b>Rt23</b>	Prescrire une autre prophylaxie recommandée chez les patients souffrant de migraine chronique avec une contre-indication au topiramate, en fonction des préférences du patient et de ses comorbidités.	Fort
<b>Rt24</b>	Chez les patients souffrant de migraine chronique et de céphalées dues à la surconsommation de médicaments, prescrire un médicament prophylactique de première intention et conseiller une diminution du médicament de crise surconsommé.	Fort

<b>POUR ÉVALUER ET ADAPTER LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE</b>		<b>Force de la recommandation</b>
<b>Rt25</b>	Évaluer l'efficacité, la tolérance, l'observance et le fardeau de la migraine par un entretien, l'examen du calendrier et l'utilisation systématique des échelles HIT-6 et HAD à chaque visite. L'efficacité de la prophylaxie doit être évaluée après le troisième mois de traitement, sauf pour la toxine botulique A dont l'efficacité doit être évaluée après 6 mois.	Fort
<b>Rt26</b>	En cas d'efficacité et de bonne tolérance, poursuivre la prophylaxie pendant 6-12 mois, puis diminuer lentement avant d'envisager l'arrêt. Reprendre le même traitement si la fréquence des crises augmente à nouveau pendant la diminution ou après l'arrêt.	Fort
<b>Rt27</b>	En cas d'efficacité et/ou de tolérance insuffisante, choisir une ou plusieurs stratégies pour optimiser la prophylaxie, et éduquer le patient : a- Vérifiez l'observance b- Vérifiez la surconsommation de médicaments, notamment d'analgésiques pour des douleurs autres que la migraine c- En cas d'efficacité insuffisante et de bonne tolérance, augmenter les doses quotidiennes jusqu'à la dose maximale recommandée avec une tolérance acceptable. d- Passez à une autre prophylaxie.	Fort
<b>CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE ÉPISODIQUE</b>		<b>Force de la recommandation</b>
<b>Rt28</b>	Après l'échec de la première prophylaxie dans la migraine épisodique, choisir un deuxième médicament recommandé, en fonction des préférences et des comorbidités du patient.	Fort
<b>Rt29</b>	Après l'échec de deux médicaments prophylactiques chez les patients ayant moins de 8 jours de migraine par mois, choisir un autre médicament recommandé en fonction des préférences et des comorbidités du patient.	Fort
<b>Rt30</b>	Après l'échec d'au moins deux traitements prophylactiques chez les patients présentant au moins 8 jours de migraine mensuelle, prescrire un CGRP-MAB choisi parmi l'érénumab, le fremanézumab et le galcanézumab, en fonction des préférences du patient.	Fort
<b>CONCERNANT LE CHANGEMENT DE PROPHYLAXIE DANS LA MIGRAINE CHRONIQUE</b>		<b>Force de la recommandation</b>
<b>Rt31</b>	Après l'échec de la première prophylaxie orale dans la migraine chronique, choisir un deuxième médicament recommandé par voie orale, en fonction du profil du patient, de ses comorbidités et de ses préférences.	Fort
<b>Rt32</b>	Après l'échec d'au moins deux traitements oraux dont le topiramate (si contraception hautement efficace chez les femmes en âge de procréer) dans la migraine chronique, prescrire un traitement par toxine botulinique A ou un CGRP-MAB choisi parmi l'érénumab, le fremanézumab et le galcanézumab, en fonction des préférences du patient.	Fort
<b>POUR LA PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE RÉSISTANTE OU RÉFRACTAIRE</b>		<b>Force de la recommandation</b>
<b>Rt33</b>	Après l'échec d'un CGRP-MAB chez un patient souffrant de migraine épisodique réfractaire, envisager de passer à un autre CGRP-MAB, avec ou sans association à un médicament prophylactique oral.	Modéré
<b>Rt34</b>	Après l'échec d'un CGRP-MAB chez un patient souffrant de migraine chronique réfractaire, envisager de passer à un autre CGRP-MAB, ou à un traitement par onabotulinimtoxine A, avec ou sans association à un traitement oral.	Modéré

INTERVIEW N°	DATE :	PATIENTE :	ÂGE :
--------------	--------	------------	-------

**HISTOIRE DE LA MALADIE : de la première crise à aujourd'hui, évolution de la maladie**

<b>1</b>	À quand remonte votre première migraine ?
<b>2</b>	Quand et comment avez-vous su que vous étiez migraineuse, et que ce n'était pas des maux de tête pouvant avoir d'autres causes ?
<b>3</b>	<del>Combien de temps sans traitement ? Début de la prise en charge ?</del>
<b>4</b>	<del>Élément déclencheur de la prise en charge ?</del>
<b>5</b>	Évolution des Traitement au cours de la vie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Combien de temps sans traitement ? Début de la prise en charge ?</li> <li>- Automédication ou traitement sur ordonnance ?</li> <li>- Allopathie ou autre ?</li> <li>- (Évolution de traitement au cours de la vie ?)</li> </ul>
<b>6</b>	Décrire l'évolution des crises au cours de la vie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Périodes avec plus ou moins de crises ? Début adolescence, puis augmentation de la fréquence.</li> <li>- Connaissez-vous les facteurs favorisant les crises ?</li> <li>- Avant l'adolescence ?</li> <li>- Pendant une grossesse : diminution des crises ? Soulagement ? Changement de traitement ?</li> <li>- Après la ménopause ?</li> <li>- Au cours du cycle ovarien ?</li> </ul>

**DEMANDE ENVERS LE CORPS MÉDICAL**

*De l'automédication*

<b>7</b>	<del>Comment avez-vous commencé à vous traiter : d'abord de l'auto-médication ? Saviez-vous quoi prendre ou avez-vous demandé conseil ?</del>
----------	---

*Vers les professionnels de santé*

<b>8</b>	Quel professionnel de santé avez-vous été voir en premier ?
<b>9</b>	Qui d'autre avez-vous consulté ? Qui ? (Généraliste ? Gynéco ? Sage-femme ? Neuro ? Homéopathe ? Ostéo ?)
<b>10</b>	<del>Est-il compliqué de consulter et pourquoi ?</del>
<b>11</b>	Quel professionnel de santé vous a le plus aidé ? A été le plus à votre écoute ?
<b>12</b>	Qu'attendez-vous des pharmaciens / préparateurs ?
<b>14</b>	Pensez-vous que l'on a assez pris de temps avec vous ? Êtes-vous satisfaite ?
<b>15</b>	<del>A-t-on su répondre à vos questions ? Pensez-vous qu'il y ait un manque de connaissances de la part des pharmaciens/ préparateurs ou médecins ?</del>

*Ressenti en tant que femme*

<b>16</b>	Vous a-t-on prise au sérieux lors de vos rdv médicaux / venues en pharmacie ? Pensez-vous que si vous aviez été un homme on vous aurait plus écouté ?
<b>17</b>	Avez-vous ressenti une différence dans votre prise en charge en fonction du sexe de la personne qui s'occupait de vous ?

REPRÉSENTATION DE LA MIGRAINE	
18	Pouvez-vous décrire une crise ?
19	Avez-vous des auras ?
20	Quelle est la fréquence ?
21	Citer 5 mots pour décrire la maladie (adjectif, image/métaphore, sensation...)
22	Expliquer les symptômes associés
23	Êtes-vous fatiguée après une crise ? Combien de temps mettez-vous pour vous en remettre ?
<i>Ressenti en tant que femme</i>	
24	Avez-vous l'impression que votre représentation de la migraine est partagée avec votre entourage ?
25	Osez-vous expliquer aux gens la migraine telle que vous venez de me la décrire ou pensez-vous que l'on va vous juger ? Vous dire que vous en faite trop ? Remarques ? Isolement ?

LE VÉCU DE LA MALADIE, IMPACT PSYCHOLOGIQUE & CHARGE MENTALE	
<i>Vécu</i>	
26	Pouvez-vous me donner votre définition de la migraine ? (Voir si la patiente emploie le terme de maladie, handicap ou est-ce que c'est perçu comme quelque chose de plus anodin)
27	Avez-vous un espoir de guérison ? Ou plutôt un sentiment de fatalité ?
28	Qu'est-ce que la migraine vous empêche de faire ?
<i>Psychologie</i>	
29	Que ressentez-vous vis à vis des autres quand une crise arrive ? (Faiblesse ? honte ? culpabilité?)
30	Est-ce qu'on vous prend au sérieux ? Vous sentez-vous jugée ?
31	Les crises et les remarques des autres vous affectent-elles mentalement ? Est-ce que vous vous sentez isolée ? Dépression ?
32	Entre les crises, dans quel état êtes-vous ? (Soulagée ? Stressée ?)
33	Entre les crises, est-ce que vous vous organisez pour éviter la survenue d'une nouvelle crise ? Quels sont vos techniques ? Cela représente-t-il un effort en plus au quotidien ?
<i>Ressenti en tant que femme</i>	
34	Sur une période de 1 mois, entre les crises, la fatigue, le stress inter crise et les règles, combien de jours pensez-vous être défavorisée ?
35	Vous a-t-on déjà fait des remarques sexistes par rapport à vos crises ?

LE VÉCU DE LA MALADIE, IMPACT PSYCHOLOGIQUE & CHARGE MENTALE	
<i>Famille et amis</i>	
36	Avez-vous des membres de la famille ou des amis migraineux ? Qui ?
37	Êtes-vous soutenue ? Par qui ?
38	Avez-vous le sentiment de décevoir ? Manquer à des obligations ?
39	Sentiment de mauvaise mère ? Lien avec le rôle de mère
40	Quel genre de remarque négative avez-vous déjà pu recevoir de la part de votre famille / vos amis un jour de migraine ?

<i>Au travail</i>	
<b>41</b>	Est-ce que je peux savoir si vous exercez un métier et si oui lequel ?
<b>42</b>	Votre employeur est-il au courant ? En avez-vous déjà discuté ? Quelle a été la réaction de cet employeur ?
<b>43</b>	La migraine a-t-elle des répercussions sur votre boulot ? Donner des exemples
<b>44</b>	Pouvez-vous modifier votre emploi du temps en fonction des crises ? Des règles ?
<b>45</b>	Pouvez-vous améliorer votre poste de travail (lumière, bruit, position) ?
<b>46</b>	Comment les crises sont-elles perçues auprès de vos collègues et employeurs ? Vous a-t-on déjà reproché vos crises ?
<i>Économique</i>	
<b>47</b>	Constatez-vous un impact au niveau économique ? Expliquer

<b>ENVIE DES PATIENTES</b>	
<b>48</b>	Souhaiteriez-vous parler d'autre chose ?
<b>49</b>	Quelles améliorations souhaiteriez-vous voir : <ul style="list-style-type: none"> <li>- De la part du corps médical</li> <li>- De la part de l'entourage</li> <li>- Au travail</li> </ul>

Souhaitez-vous connaître les résultats de l'étude ?	OUI	NON
Voulez-vous un agenda crises ?	OUI	NON
Voulez-vous un carnet de conseils et d'explications sur la migraine (réalisé en fin de thèse)	OUI	NON
Si OUI, renseigner les coordonnées :	Adresse postale : Adresse mail : Téléphone :	



AIDE AU COMPTOIR: INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LES TRAITEMENT DE LA MIGRAINE				
MOLÉCULES / FAMILLES DE MOLÉCULES	RAPPEL DE LA POSOLOGIE	CITER LES INTERACTIONS MAJEURES	VEILLER À CE QUE LA MOLÉCULE NE SOIT PAS CONTRE-INDIQUÉ	LES CONSEILS
<b>Paracétamol</b>	<b>500mg ou 1g toutes les 6 heures , maximum 4g par jour max.</b> (adaptation sous 50kg: 60mg/kg par jour, par prises de 15mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Inducteurs enzymatiques</b> (phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, la rifampicine, l'isoniazide)</li> <li>- <b>millepertuis</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité</li> <li>- Insuffisance hépatique sévère</li> <li>- Malnutrition, déshydratation, alcoolisme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Préciser les différences / associations marquées existantes pour éviter les surdosages</li> <li>- Si vomissements associés : favoriser la forme en suppositoire</li> </ul>
<b>AINS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ibuprofène: 200 ou 400mg 3 fois par jour, maximum 1200mg par jour si &gt;30kg</li> <li>- Diclofénac: 25, 50, 75 ou 100mg par prise, maximum 150mg par jour</li> <li>- Flurbiprofène: 100mg 2 à 3 fois par jour ou 200mg en 1 prise</li> <li>- Ketoprofène: 100mg LP 1 à 2 fois par jour ou 200mg LP en 1 prise forme pas LP en plusieurs prises</li> <li>- Naproxène: 500 à 1100mg par jour en 1 ou 2 prises</li> <li>- Indométhacine : 25,75 Mg (comprimé) 100mg (suppositoire) Maximum 300mg par jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- avec un autre <b>AINS</b></li> <li>- <b>Méthotrexate</b></li> <li>- <b>Antocoagulants oraux</b> (apixaban, rivaroxaban, ...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité</li> <li>- Insuffisance hépatique, insuffisance rénale</li> <li>- Insuffisance cardiaque sévère</li> <li>- Ulcère gastro duodénal</li> <li>- Antécédent d'asthme provoqué par l'administration de saucylés</li> <li>- Lupus érythémateux disséminé</li> <li>- Suppositoire: antécédents récents de rectite ou rectorragie</li> <li>- Prudence si déshydratation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À prendre en mangeant pour éviter les effets indésirables gastriques</li> <li>- Si antécédent de sensibilité gastrique il est possible prendre un protecteur gastrique</li> <li>- Si prise de topiques gastro-intestinaux: prise à 2h d'écart</li> <li>- Forme suppositoire: si vomissements associés ou si volontés d'une action plus rapide</li> <li>- La prise concomitante de Triptan et de Naproxène sodique serait plus efficace qu'une prise séparée de chacun d'entre eux (grade A)</li> </ul>
<b>Triptans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Almotriptan: 12,5mg par prise, maximum 2 par jour</li> <li>- Sumatriptan: 50mg 1 à 2 par prise, maximum 200mg par jour (comprimé) ; 10 à 20 mg dans une narine mg 40 mg par jour (pulvérisation nasale)</li> <li>- Eletriptan: 20 à 40 mg par prise, maximum 80 mg par jour</li> <li>- Zolmitriptan: 2,5 mg par prise, maximum 2 par jour (existe en forme oro-dispersible)</li> <li>- Naratriptan: 2,5 mg, maximum 2 cp par jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dérivés de l'ergot</b></li> <li>- IMAO , ISRS, IRSN</li> <li>- tramadol</li> <li>- millepertuis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité</li> <li>- Hypersensibilité aux sulfamides (sauf zolmitriptan)</li> <li>- Infarctus du myocarde, AVC, AIT</li> <li>- Insuffisance hépatique, sévère (sauf zolmitriptan)</li> <li>- Hypertension artérielle</li> <li>- Insuffisance rénale sévère (uniquement pour l'électriptan)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À prendre le plus tôt possible (meilleure absorption + efficacité maximale sur une douleur plus faible)</li> <li>- La prise doit avoir lieu au début de la céphalée et non au début de l'aura</li> <li>- Si pas d'amélioration après la 1ère prise d'un triptan, une 2ème prise sera également inefficace</li> <li>- Si soulagement lors de la 1ère prise mais que la céphalée migraineuse réapparaît, il est possible de prendre un nouveau comprimé</li> <li>- Délais minimal entre 2 prises: 2 heures (4 heures avec le naratriptan)</li> <li>- Il est possible de ne pas être répondeur lors d'une crise, mais être soulagé par la même molécule au cours de la céphalée suivante.</li> <li>- Pas d'effet de classe pour les triptans: un migraineux non répondeur à un triptan doit en essayer un autre avant de changer de classe pharmacologique</li> <li>- Si changement de classe pharmacologique: attendre 6 heures entre l'arrêt d'un triptan et la prise d'un dérivé ergoté</li> </ul>
<b>Dérivés ergotés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diergospray: 0,5mg par spray, maximum 2mg (4 pulvérisations) par 24h</li> <li>- Gynergène caléine : 1mg (comprimé) , maximum 4mg par jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>triptans</b></li> <li>- Inhibiteurs de la protéase</li> <li>- diltiazem</li> <li>- macrolide sauf spiramycine</li> <li>- Antifongiques azolés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité</li> <li>- Affection artérielle oblitérante, syndrome de Raynaud, insuffisance coronarienne</li> <li>- Hypertension artérielle</li> <li>- Insuffisance hépatique ou rénale sévère</li> <li>- Troubles digestifs bénins (Gynergène)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Diergo-spray</b></li> <li>- administration:1 pulvérisation dans chaque narine</li> <li>- peut être répété après 15 à 30 minutes si la crise n'est pas passée.</li> <li>- <b>Gynergène caléine</b></li> <li>- le patient peut répéter la prise 1 fois après 30 minutes</li> <li>- Si changement de classe pharmacologique: attendre 24 heures entre l'arrêt d'un dérivé ergoté et la prise d'un triptan</li> <li>- Si nausées ou vomissements qui s'ajoutent à ceux de la crise, on conseille alors au patient d'associer à son traitement de crise un antiémétique</li> </ul>
<b>Gépants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ubrogé pant : 50 ou 25mg par prise, maximum 75mg par jour</li> <li>- rimégé pant : 50 à 100mg par prise, maximum 200mg par jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kétoconazole</li> <li>- itraconazole</li> <li>- clarithromycine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité</li> <li>- Nausées et vomissements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- proposer des anti nauséux en cas d'effets indésirables</li> </ul>
<b>Ditants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lasmiditan : comprimés de 50 ou 100mg, maximum 200mg par jour</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité</li> <li>- Prudence si alcool, cannabis, ou autres déprimeurs du SNC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Éviter la conduite dans les 8 heures suivant la prise</li> </ul>

AIDE AU COMPTOIR: INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LES TRAITEMENT DE LA MIGRAINE				
MOLÉCULES / FAMILLES DE MOLÉCULES	RAPPEL DE LA POSOLOGIE	CITER LES INTERACTIONS MAJEURES	VEILLER À CE QUE LA MOLÉCULE NE SOIT PAS CONTRE-INDIQUÉ	LES CONSEILS
<b>Béta-bloquants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- propranolol : 20-240 mg par jour</li> <li>- metoprolol : 50-200 mg par jour</li> <li>- nebivolol : 5-10 mg par jour</li> <li>- atenolol : 50-200 mg par jour</li> <li>- timolol : 10-60 mg par jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diltiazem</li> <li>- Vérapamil</li> <li>- Bépridil</li> <li>- Fingolimod</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité</li> <li>- BPCO</li> <li>- Asthme</li> <li>- bradycardie (&lt; 45-50 bpm)</li> <li>- Sa de Reynaud</li> <li>- Hypotension</li> <li>- prédisposition à l'hypoglycémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas d'arrêt brutal du traitement</li> <li>- Chez le sujet diabétique: Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique</li> </ul>
<b>Topiramate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La dose journalière totale recommandée: 100 mg/jour administrés en 2 prises.</li> <li>- Initiation du traitement: début à 25mg, puis augmentation par paliers de 25mg par jour sur 1 semaine</li> <li>- Paliers plus longs possibles si intolérance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- millepertuis</li> <li>- Dépresseurs du SCN</li> <li>- Prudence avec les contraceptifs oraux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité</li> <li>- chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive hautement efficace</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des réactions cutanées sévères (Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et Nécrolyse Epidermique Toxique (NET)) ont été rapportées chez des patients recevant le topiramate (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'informer les patients sur les signes de réactions cutanées sévères.</li> <li>- Certains patients peuvent perdre du poids lorsqu'ils sont traités par topiramate. Il est recommandé de surveiller la perte de poids des patients traités par topiramate.</li> </ul>
<b>Amitriptyline</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dose recommandée: 25 mg à 75 mg par jour</li> <li>- Dose initiale de 10 à 25mg, puis augmentation de la dose au cas par cas (de 10 mg à 25 mg tous les 3 à 7 jours)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IMAO (syndrome sérotoninergique)</li> <li>- Médicaments qui allongent le QT (dompéridone, amiodarone, macropodes, imidazolés, (escitalopram, ...))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité</li> <li>- Pathologies hépatiques sévères</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prudence si pathologie cardiaque (allongement du QT)</li> <li>- Sédatif : à prendre le soir + prévenir sur une certaine diminution de l'attention et de la concentration générale. Mettre en garde sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.</li> <li>- Effet possible sur le moral, envie suicidaire, auto-agression : il n'est pas nécessaire d'en parler, mais on peut rester à l'écoute</li> </ul>
<b>Anti-CGRP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- erenumab : 70-140 mg SC par moi</li> <li>- eptinezumab : 100-300 mg IV tous les 3 mois</li> <li>- franezumab : 225 mg SC par mois ou 765 mg SC tous les 3 mois</li> <li>- galcanezumab : 240 mg SC le premier mois, puis 120mg par mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'interactions médicamenteuses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité</li> <li>- Infarctus du myocarde, AVC, AIT</li> <li>- Facteurs de risques vasculaires non contrôlés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- éduquer sur les bonnes pratiques d'injection (désinfection, manipulation): l'injection se fait en sous-cutané dans l'abdomen, la cuisse, l'arrière du bras ou dans le fessier</li> <li>- conseiller un rotov avec une infirmier pour apprendre à injecter la première dose et pouvoir le faire de manière autonome par la suite</li> <li>- Les effets indésirables sont peu nombreux, mais on peut avoir sur une potentielle réaction au site d'injection ou une douleur musculaire</li> </ul>

\* ces conseils ne prennent pas en compte les cas des femmes enceintes ou allaitantes.

<b>RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DE LA MIGRAINE MENSTRUELLE</b>		Force de la recommandation
<b>Rw10</b>	Diagnostiquer la migraine menstruelle selon les critères de l'ICHD-3, avec l'utilisation d'un journal prospectif des migraines sur 3 mois.	Fort
<b>Rw11</b>	Traiter les crises menstruelles en suivant les recommandations pour toute crise, c'est à dire avec un AINS et/ou un triptan.	Fort
<b>Rw12</b>	Chez les femmes souffrant de migraine menstruelle gênante et qui sont déjà sous contraception hormonale, proposer une prise continue de la contraception ou un intervalle sans hormone plus court.	Fort
<b>Rw13</b>	Pour les femmes souffrant de migraines menstruelles invalidantes, le traitement et notamment les interventions hormonales doivent être décidés par le médecin traitant et un gynécologue.	Fort

*Annexe 6 : Résumé des recommandations du traitement de la migraine en amont et au cours d'une grossesse, d'après les Recommandation de la SFEMC (155)*

<b>RECOMMANDATIONS POUR LA GESTION DE LA MIGRAINE CHEZ UNE FEMME DÉSIANT UNE GROSSESSE</b>		Force de la recommandation
<b>Rw1</b>	Expliquer que la migraine peut être traitée pendant la grossesse et en cas d'allaitement mais que l'automédication doit être évitée.	Fort
<b>Rw2</b>	Expliquer que la migraine s'améliore généralement pendant la grossesse, notamment après le premier trimestre et en cas de migraine sans aura.	Fort
<b>Rw3</b>	Expliquer que la migraine ne modifie pas l'issue générale de la grossesse, mais qu'elle est associée à un risque accru d'hypertension gravidique et de pré-éclampsie.	Fort
<b>Rw4</b>	Pour le traitement de la crise de migraine chez une femme désirant une grossesse, <ul style="list-style-type: none"> <li>- A- prescrire du paracétamol pour les crises légères</li> <li>- B- prescrire des triptans pour les crises modérées ou sévères</li> <li>- C- éviter les AINS et l'aspirine (&gt;500mg par jour) en raison du risque de fausse couche précoce.</li> </ul>	Fort
<b>Rw5</b>	Pour la prophylaxie de la migraine chez une femme désirant une grossesse, <ul style="list-style-type: none"> <li>- A- arrêter les médicaments prophylactiques lorsque cela est possible</li> <li>- B- contre-indiquer le valproate de sodium, le topiramate, le candesartan, le lisinopril et les CGRP-mab</li> <li>- C- lorsqu'une prophylaxie est nécessaire, proposer une approche non pharmacologique (hygiène de vie, exercice physique, neuro modulation, acupuncture) et/ou prescrire Amitriptyline, propranolol ou metoprolol.</li> </ul>	Fort
<b>RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE PENDANT LA GROSSESSE</b>		Force de la recommandation
<b>Rw6</b>	Prévoir des visites de suivi régulières pendant la grossesse en cas de persistance des crises invalidantes au cours du premier trimestre.	Fort
<b>Rw7</b>	Pour le traitement de crise de migraine pendant la grossesse, <ul style="list-style-type: none"> <li>- A- prescrire du paracétamol pour les crises légères</li> <li>- B- prescrire des triptans pour les crises modérées ou sévères, et après échec du paracétamol. Privilégier le sumatriptan et utiliser le rizatriptan ou le zolmitriptan après échec du sumatriptan.</li> <li>- C- contre-indiquer les AINS et l'aspirine (&gt;500mg par jour) après 24 semaines de grossesse, et limiter leur utilisation avant 24 semaines.</li> </ul>	Fort
<b>Rw8</b>	Concernant la prophylaxie de la migraine pendant la grossesse <ul style="list-style-type: none"> <li>- A- Encourager les changements de mode de vie et l'activité physique</li> <li>- B- Proposer la neuro modulation et l'acupuncture aux femmes demandant une approche non pharmacologique</li> <li>- C- lorsqu'une prophylaxie pharmacologique est nécessaire, prescrire le propranolol, métoprolol ou l'amitriptyline.</li> </ul>	Fort
<b>Rw9</b>	En cas de migraine invalidante pendant la grossesse, la patiente doit être prise en charge à la fois par une neurologue et un gynécologue.	Fort

<b>RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES MIGRAINEUSES</b>		Force de la recommandation
<b>Rw14</b>	Avant de prescrire une contraception hormonale, diagnostiquer le type de migraine (avec ou sans aura), en plus des autres facteurs de risque artériel.	Fort
<b>Rw15</b>	Chez les femmes souffrant de migraine <b>sans</b> aura : <ul style="list-style-type: none"> <li>- A- la contraception orale peut être prescrite en, l'absence de tout autre facteur de risque artériel.</li> <li>- B- en présence d'un facteur de risque artériel, contre-indiquer la contraception oestro-progestative et proposer une contraception progestative ou non hormonale.</li> </ul>	Fort
<b>Rw16</b>	Chez les femmes souffrant de migraine <b>avec</b> aura contre-indiquer la contraception oestro-progestative et proposer une contraception progestative ou non hormonale.	Fort

## BIBLIOGRAPHIE

1. Principaux repères sur les céphalées [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
2. Inserm [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Migraine · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/migraine/>
3. VIDAL [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Migraine - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/migraine.html>
4. Lantéri-Minet M. Épidémiologie et impact des céphalées. In: Les Céphalées en 30 leçons. Masson. Elsevier Masson; 2009. p. 16.
5. International Headache Society [Internet]. 2023 [cité 11 nov 2023]. International Headache Society. Disponible sur: <https://ihs-headache.org/en/>
6. Roos C. Migraine : données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Biologie Aujourd'hui. 2019;213(1-2):35-41.
7. La migraine | Fédération Française de Neurologie [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/la-migraine>
8. Guevara RF, Oliveras JL, Carteron H, Janiaud P. La migraine : connaissances descriptives, traitements et prévention [Internet] [report]. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM); 1998 [cité 11 nov 2023]. p. 280 pages, tableaux, graphiques, références bibliographiques disséminées. Disponible sur: <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570659>
9. Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard M, Lucas C. Migraine and Probable Migraine — Results of FRAMIG 3, a French Nationwide Survey Carried out According to the 2004 IHS Classification. Cephalalgia. déc 2005;25(12):1146-58.
10. Masson E. EM-Consulte. [cité 11 nov 2023]. La migraine, une céphalée primitive particulière. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/279005/la-migraine-une-cephalee-primitive-particuliere>
11. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 17 oct 2020;396(10258):1204-22.
12. on behalf of Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache, Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. J Headache Pain. déc 2020;21(1):137, s10194-020-01208-0.
13. Fabre N. Formes cliniques de la migraine. In: Les céphalées en 30 leçons. Masson. 2009. p. 71.
14. La classification internationale des céphalées - ICHD 3 [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: [https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/3628\\_ichd-3-french.pdf](https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/3628_ichd-3-french.pdf)
15. Raccah-Tebeka B. Prise en charge de la migraine cataméniale - dossier thématique - La lettre du Neurologue [Internet]. 2012 [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-du-neurologue/5-mai-2012/prise-en-charge-de-la-migraine-catameniale>
16. Gilles G. Mécanismes des céphalées. In: Les céphalées en 30 Leçons. Elsevier Masson. 2009. p. 25 à 40.
17. Henry P. Comment comprendre la maladie migraineuse? Douleur et Analg. déc 2003;16(4):203-7.
18. Les Voies de la Douleur [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Disponible sur:

<https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf>

19. Beaulieu P. Anatomie et physiologie de la douleur (aiguë et chronique) [Internet]. 2020 mars; Montreal. Disponible sur: <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/2020/03/CSB-Douleur-PBeaulieu-anat-mars-2020.pdf>
20. Charles A. The Evolution of a Migraine Attack – A Review of Recent Evidence. *Headache*. févr 2013;53(2):413-9.
21. Dallel R, Villanueva L, Woda A, Voisin D. Neurobiologie de la douleur trigéminal. *Med Sci (Paris)*. mai 2003;19(5):567-74.
22. Prescrire. Crise de migraine chez un adulte: L'essentiel sur les soins de premier choix. *Premiers Choix Prescrire*. oct 2020;1 à 8.
23. Shrivastava R. NATURVEDA. 2020 [cité 11 nov 2023]. Dépression corticale envahissante : origine de l'aura migraineuse. Disponible sur: <https://naturveda.fr/blogs/migraine/depression-corticale-envahissante-aura-migraineuse>
24. Géraud G. Physiopathologie de la migraine. *Douleur analg*. sept 2010;23(3):126-32.
25. Crise de migraine chez un adulte: l'essentiel sur les soins de premier choix. *Premier choix Prescrire*. oct 2020;
26. La migraine : causes de la migraine [Internet]. *Migraine*. [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.migraine.fr/migraine/causes-de-la-migraine/>
27. Agence34. Les facteurs déclenchant la crise de migraine [Internet]. SFEMC. 2017 [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <https://sfemc.fr/quels-sont-les-facteurs-declenchant-de-la-crise-de-migraine/>
28. 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. *Revue Neurologique*. janv 2013;169(1):14-29.
29. Géraud G. Interrogatoire et examen d'un patient céphalalgique. In: *Les céphalées en 30 leçons*. Masson. 2009. p. 3.
30. Burch R. Migraine and Tension-Type Headache. *Medical Clinics of North America*. mars 2019;103(2):215-33.
31. Recommandations pour la pratique clinique: Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. oct 2002;
32. Lanteri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H, Bonnin J, Cornet P, Douay X, et al. Démarche diagnostique générale devant une céphalée chronique quotidienne (CCQ) – Prise en charge d'une CCQ chez le migraineux : céphalée par abus médicamenteux et migraine chronique/Recommandations de la SFEMC, ANLLF et SFETD. *Revue Neurologique*. mars 2014;170(3):162-76.
33. Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2016 [cité 11 nov 2023]. Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/migraine-nevralgie-du-trijumeau-algies-face>
34. Silberstein SD. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 11 nov 2023]. Céphalée par surconsommation de médicaments - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/c%C3%A9phal%C3%A9e/c%C3%A9phal%C3%A9e-par-surconsommation-de-m%C3%A9dicaments>
35. Rainero I, Ferrero M, Rubino E, Valfrè W, Pellegrino M, Arvat E, et al. Endocrine Function Is Altered in Chronic Migraine Patients with Medication-Overuse. *Headache*. avr 2006;46(4):597-603.
36. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner LJ, Holmen J. Analgesic overuse among

- subjects with headache, neck, and low-back pain. *Neurology*. 11 mai 2004;62(9):1540-4.
37. Kennis K, Kernick D, O'Flynn N. Diagnosis and management of headaches in young people and adults: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. août 2013;63(613):443-5.
  38. Lantéri-Minet M. Céphalées par abus médicamenteux. *Revue Neurologique*. juill 2005;161(6-7):725-8.
  39. Moskowitz MA. The 2006 Thomas Willis Lecture: The Adventures of a Translational Researcher in Stroke and Migraine. *Stroke*. mai 2007;38(5):1645-51.
  40. Radat F, Lanteri-Minet M. Évaluation de la migraine. *LA REVUE DU PRATICIEN*. 2008;58.
  41. Winawer MR, Connors R, the EPGP Investigators. Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy. *Epilepsia*. févr 2013;54(2):288-95.
  42. Demarquay G, Montavont A. Migraine et épilepsie: symptômes cliniques communs, comorbidité et mécanismes physiopathologiques. *Douleur analg*. sept 2010;23(3):159-65.
  43. Radat F, Lantéri-Minet M. Psychopathologie des céphalées. In: *Les céphalées en 30 leçons*. Masson. 2009. p. 58.
  44. Radat F. Migraine et comorbidité psychiatrique. *Revue Neurologique*. juill 2005;161(6-7):675-6.
  45. Prévention médicamenteuse des crises de migraine - à décider au cas par cas. *La Revue Prescrire*. avr 2006;26(271):276 à 281.
  46. Donnet A, Demarquay G, Ducros A. Recommandations 2021 pour le diagnostic et la prise en charge de la migraine chez l'adulte : traitement des crises. *La Presse Médicale Formation*. nov 2022;3(5):404-11.
  47. VIDAL [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Comment traiter la migraine ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/migraine/traitements-migraine.html>
  48. Goadsby Peter J., Lipton Richard B., Ferrari Michel D. Migraine — Current Understanding and Treatment. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(4):257-70.
  49. Triptans [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/triptans>
  50. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 mai 2024]. DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM (dihydroergotamine (mésilate de)). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1256037/fr/dihydroergotamine-amdipharm-dihydroergotamine-mesilate-de](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1256037/fr/dihydroergotamine-amdipharm-dihydroergotamine-mesilate-de)
  51. rayvow-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rayvow-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rayvow-epar-product-information_fr.pdf)
  52. FRON JB. RecoMédicales. 2021 [cité 11 nov 2023]. Migraine avec ou sans aura, aura migraineuse. Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/migraine/>
  53. Géraud G. Thérapeutique de la migraine. In: *Les céphalées en 30 leçons*. Masson. 2009. p. 104.
  54. Ducros A, Demarquay G, Donnet E. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la migraine chez l'adulte : traitement préventif. *La Presse Médicale Formation*. nov 2022;3(5):412-20.
  55. Lévy-Chavagnat D. Traitements de fond de la maladie migraineuse. *Actualités Pharmaceutiques*. janv 2011;50(502):23-7.
  56. topiramate (EPITOMAX) en prévention des crises de migraine: mieux vaut s'en passer. *La Revue Prescrire*. avr 2006;26(271):252.
  57. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 nov 2023]. BOTOX 50 - 100 - 200 mg (toxine botulinique type A) (migraine chronique). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3303898/fr/botox-50-100-200-mg-toxine-botulinique-type-a-migraine-chronique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303898/fr/botox-50-100-200-mg-toxine-botulinique-type-a-migraine-chronique)
  58. VIDAL [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Migraine chronique de l'adulte : BOTOX



ALLERGAN désormais agréé aux collectivités. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28493-migraine-chronique-de-l-adulte-botox-allergan-desormais-agree-aux-collectivites.html>

59. Érénumab (AIMOVIG) et prévention des crises de migraine: diminution notable de la fréquence des crises chez certains patients, mais des inconnues quant aux effets cardiovasculaires. *La Revue Prescrire*. mai 2019;39(427):325 à 330.
60. Frémézumab (AJOVY) et prévention des crises de migraine. *La Revue Prescrire*. 40(444):731 et 732.
61. Dousset V. EM-Consulte. [cité 11 nov 2023]. Principales échelles en pratique neurologique courante pour la prise en charge de la migraine et des douleurs neuropathiques. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/174644/principales-echelles-en-pratique-neurologique-cour>
62. Lanteri-Minet M, Géraud G. Epidemiology of migraine: French key descriptive data. *Revue Neurologique*. janv 2016;172(1):56-8.
63. Stovner LJ, Andrée C, On behalf of the Eurolight Steering Committee. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. juin 2008;9(3):139-46.
64. Auray JP. Impact socio-économique de la migraine et des céphalées en France. *CNS Drugs*. 1 déc 2006;20(1):37-46.
65. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. oct 2002;
66. Salle M, Vidal C. Femmes et santé, encore une affaire d'hommes? Penser la santé au prisme du sexe et du genre. Belin. 2017.
67. Lardreau E. La migraine: biographie d'une maladie. Les Belles Lettres. 2014.
68. Piller N, Fernandez A, Suter MR. Douleur, genre et neuroinflammation : vers l'inégalité des sexes ? *Revue Médicale Suisse*. 2018;14(612):1292-4.
69. Artero-Morales M, González-Rodríguez S, Ferrer-Montiel A. TRP Channels as Potential Targets for Sex-Related Differences in Migraine Pain. *Front Mol Biosci*. 14 août 2018;5:73.
70. Dixmérias F. La douleur dépend-elle du genre? Une question pour la médecine clinique. In: *Les sciences et le genre: déjouer l'androcentrisme*. Presses Universitaires de Rennes. 2016.
71. Gupta S, Mehrotra S, Villalón CM, Perusquía M, Saxena PR, MaassenVanDenBrink A. Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine. *Pharmacology & Therapeutics*. févr 2007;113(2):321-40.
72. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L. Edimark. 2012 [cité 12 nov 2023]. Migraines et hormones - Dossier thématique - La Lettre du Neurologue. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-du-neurologue/5-mai-2012/migraines-et-hormones-2012>
73. Fabre N. Migraine et vie génitale féminine. In: *Les céphalées en 30 leçons*. Masson. 2009. p. 98.
74. Raffaelli B, Do T, Chaudhry B, Ashina M, Amin FM, Ashina H. Menstrual migraine is caused by estrogen withdrawal: revisiting the evidence. *The Journal of Headache and Pain*. 21 sept 2023;24.
75. Bischof P. Fondation Genevoise pour la Formation et la recherche Médicale. 2023 [cité 12 nov 2023]. Les hormones sexuelles. Disponible sur: [https://www.gfmer.ch/Presentations\\_Fr/Hormones\\_sexuelles.htm](https://www.gfmer.ch/Presentations_Fr/Hormones_sexuelles.htm)
76. Adlanmerini M, Fabre A, Boudou F, Riant É, Fontaine C, Laurell H, et al. Effets membranaires du récepteur alpha des œstrogènes: Une question de spécificité tissulaire. *Med Sci (Paris)*. déc 2015;31(12):1083-91.
77. Konan henri P. Etude des relations fonctionnelles entre le récepteur à la progestérone

- (PR) et le récepteur ER $\alpha$ 36 dans le cancer du sein. Claude Bernard Lyon 1; 2019.
78. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends in Molecular Medicine*. mars 2013;19(3):197-209.
79. Mirmont É. Développements de méthodes de quantification par spectrométrie de masse d'hormones stéroïdiennes et de composés apparentés dans des matrices environnementales et biologiques. Université de Paris; 2021.
80. Ramos N, Lombès M. Résistances aux hormones stéroïdes : physiologie et pathologie. *Annales d'Endocrinologie*. oct 2016;77:S1-10.
81. E. McLaughlin J. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 12 nov 2023]. *Endocrinologie de la reproduction féminine - Gynécologie et obstétrique*. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine>
82. Amandusson Å, Blomqvist A. Estrogenic influences in pain processing. *Frontiers in Neuroendocrinology*. oct 2013;34(4):329-49.
83. Cabañero D, Villalba-Riquelme E, Fernández-Ballester G, Fernández-Carvajal A, Ferrer-Montiel A. ThermoTRP channels in pain sexual dimorphism: new insights for drug intervention. *Pharmacology & Therapeutics*. déc 2022;240:108297.
84. Labastida-Ramírez A, Rubio-Beltrán E, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Gender aspects of CGRP in migraine. *Cephalalgia*. mars 2019;39(3):435-44.
85. Devreux AM. L'androcentrisme des sciences: des biais de genre très « durs ». In: *Les sciences et le genre: Déjouer l'androcentrisme*. Presses Universitaires de Rennes. 2016. p. 16.
86. P. Phillips S. Définir et évaluer le sexe et le genre dans la recherche médicale. In: *Les sciences et le genre: déjouer l'androcentrisme*. Presses Universitaires de Rennes. 2016. p. 67.
87. Raffaelli B, Do TP, Chaudhry BA, Ashina M, Amin FM, Ashina H. Menstrual migraine is caused by estrogen withdrawal: revisiting the evidence. *J Headache Pain*. 21 sept 2023;24(1):131.
88. Vassort G, Fauconnier J. Les canaux TRP (transient receptor potential): Une nouvelle famille de canaux à expression variée. *Med Sci (Paris)*. févr 2008;24(2):163-8.
89. Chasman DI, Schürks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, et al. Genome-wide Association Study Reveals Three Susceptibility Loci for Common Migraine in the General Population. *Nat Genet*. 12 juin 2011;43(7):695-8.
90. Carreño O, Corominas R, Fernández-Morales J, Camiña M, Sobrido MJ, Fernández-Fernández JM, et al. SNP variants within the vanilloid TRPV1 and TRPV3 receptor genes are associated with migraine in the Spanish population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. janv 2012;159B(1):94-103.
91. Della Pietra A, Gómez Dabó L, Mikulénka P, Espinoza-Vinces C, Vuralli D, Baytekin I, et al. Mechanosensitive receptors in migraine: a systematic review. *J Headache Pain*. 15 janv 2024;25(1):6.
92. Al-Hassany L, Boucherie DM, Creaney H, van Drie RWA, Farham F, Favaretto S, et al. Future targets for migraine treatment beyond CGRP. *J Headache Pain*. 28 juin 2023;24(1):76.
93. Benemei S, Dussor G. TRP Channels and Migraine: Recent Developments and New Therapeutic Opportunities. *Pharmaceuticals (Basel)*. 9 avr 2019;12(2):54.
94. Maleki N, Linnman C, Brawn J, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. *Brain*. août 2012;135(8):2546-59.
95. Dixmérias F. La douleur dépend-elle du genre? ne question pour la médecine clinique. In: *Les sciences et le genre: Déjouer l'androcentrisme*. presses Universitaires de Rennes. 2016. p. 155.

96. Gupta S, McCarson KE, Welch KMA, Berman NEJ. Mechanisms of Pain Modulation by Sex Hormones in Migraine. *Headache*. juin 2011;51(6):905-22.
97. Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache*. févr 2017;57(2):194-208.
98. Finocchi C, Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability. *Neurol Sci*. mai 2011;32(S1):31-5.
99. on behalf of the European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS), Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Negro A, Ornello R, et al. Male and female sex hormones in primary headaches. *J Headache Pain*. déc 2018;19(1):117.
100. Cupini LM, Corbelli I, Sarchelli P. Menstrual migraine: what it is and does it matter? *J Neurol*. juill 2021;268(7):2355-63.
101. Mathew PG, Dun EC, Luo JJ. A Cyclic Pain: The Pathophysiology and Treatment of Menstrual Migraine. *Obstetrical & Gynecological Survey*. févr 2013;68(2):130-40.
102. Roeder HJ, Leira EC. Effects of the Menstrual Cycle on Neurological Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. juill 2021;21(7):34.
103. MacGregor EA. Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review. *Maturitas*. déc 2020;142:24-30.
104. SWAN - Study of Women's Health Across the Nation [Internet]. [cité 13 mai 2024]. SWAN - Study of Women's Health Across the Nation. Disponible sur: <https://www.swanstudy.org/>
105. Ibrahimi K, Vermeersch S, Frederiks P, Geldhof V, Draulans C, Buntinx L, et al. The influence of migraine and female hormones on capsaicin-induced dermal blood flow. *Cephalalgia*. oct 2017;37(12):1164-72.
106. Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC. Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache*. 1993;33(7):385-9.
107. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*. avr 1995;15(2):140-4.
108. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray RM, Hsu JP. The Walnut Creek Contraceptive Drug Study. A prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III, an interim report: A comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. *J Reprod Med*. déc 1980;25(6 Suppl):345-72.
109. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment - PubMed [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12716349/>
110. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*. avr 1993;53(1):65-72.
111. Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ. Oral contraceptives and increased headache prevalence. *Neurology*. 14 févr 2006;66(3):349-53.
112. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 31 août 2018;19(1):76.
113. Nater B, Bogousslavsky J. Migraine et hormones. *Rev Med Suisse*. 1 mai 2002;2390:899-900.
114. Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G. Contraception chez la patiente migraineuse. *La lettre du Neurologue* [Internet]. nov 2019 [cité 28 févr 2024]; Disponible sur:

<https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-du-cardiologue/n-531-532-fevrier-2020/contraception-chez-la-patiente-migraineuse>

115. Cappy H, Lucas C, Catteau-Jonard S, Robin G. Migraine et contraception. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 1 mars 2015;43(3):234-41.
116. Merki-Feld GS, Imthurn B, Langner R, Seifert B, Gantenbein AR. Positive effects of the progestin desogestrel 75 µg on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days. *J Headache Pain*. 2015;16:522.
117. Sawadogo HP. L'approche qualitative et ses principales stratégies d'enquête. [cité 19 févr 2024]; Disponible sur: <https://scienceetbiencommun.pressbooks.pub/projetthese/chapter/methodes-qualitatives-de-recherche/>
118. Kohn L, Christiaens W. Les méthodes de recherches qualitatives dans la recherche en soins de santé : apports et croyances. *Reflets et perspectives de la vie économique*. 2014;LIII(4):67-82.
119. Guide de rédaction - Recherche qualitative – MG TFE [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://mgufe.be/guide-de-redaction/6-les-differentes-methodes-dinvestigation/6-2-recherche-qualitative/>
120. Grassi V. Sociologie compréhensive et phénoménologie sociale. In: *Introduction à la sociologie de l'imaginaire* [Internet]. Toulouse: Érès; 2005 [cité 19 févr 2024]. p. 61-93. (Sociologie de l'imaginaire et du quotidien). Disponible sur: <https://www.cairn.info/introduction-a-la-sociologie-de-l-imaginaire--9782749203973-p-61.htm>
121. Géraud G. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant: aspects cliniques et économiques - Recommandations pour la pratique clinique. oct 2002;
122. Masson E. EM-Consulte. [cité 19 févr 2024]. La migraine en pharmacie d'officine : une étude multi-centrique française. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1151507/la-migraine-en-pharmacie-dofficine-une-etude-multi>
123. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien>
124. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien>
125. Cespharm - Éducation pour la santé: quels concepts? [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/print/252>
126. Légifrance - CSP - Sous-section 1 : Devoirs généraux. (Articles R4235-2 à R4235-20) - Légifrance [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006196446/#LEGISCTA000006196446](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006196446/#LEGISCTA000006196446)
127. Bulletin Officiel n°2001-46 [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2001/01-46/a0463058.htm>
128. Stéphane J, Agnès C. Éducation thérapeutique du patient : rôles du pharmacien. *Bulletin de l'ordre*. juill 2000;367:275.
129. Masson E. EM-Consulte. [cité 21 févr 2024]. La migraine, une céphalée primitive particulière. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/279005/la-migrainec-une-cephalee-primitive-particuliere>
130. Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2016 [cité 21 févr 2024]. Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/migraine-nevralgie-du-trijumeau-algies-face>
131. Dessy C. Migraine: de la pathophysiologie aux traitements.

132. L D. Alimentation : quel impact sur la survenue des migraines ? - Migraine.fr [Internet]. Migraine. 2018 [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.migraine.fr/alimentation-impact-survenue-migraines/>
133. Pranarôm FR [Internet]. 2016 [cité 21 févr 2024]. Maux de tête : les huiles essentielles à la rescousse. Disponible sur: <https://pranarom.fr/blogs/conseils-experts/maux-de-tete-les-huiles-essentielles-a-la-rescousse>
134. Menthe poivrée - Phytothérapie - VIDAL [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/menthe-poivree-mentha-piperita.html>
135. Pacchioni I. Huiles essentielles, huiles végétales et hydrolats: mes indispensables. Aroma Thera. 2021. 142 p.
136. Dolati S, Rikhtegar R, Mehdizadeh A, Yousefi M. The Role of Magnesium in Pathophysiology and Migraine Treatment. Biol Trace Elem Res. août 2020;196(2):375-83.
137. Kandil M, Jaber S, Desai D, Nuñez Cruz S, Lomotan N, Ahmad U, et al. MAGraine: Magnesium compared to conventional therapy for treatment of migraines. Am J Emerg Med. janv 2021;39:28-33.
138. Leroux DE. Vitamines, suppléments et produits naturels : qu'est-ce qui fonctionne vraiment pour la migraine? [Internet]. Migraine Québec. 2012 [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://migrainequebec.org/j-ai-entendu-parler-de-vitamines-de-supplements-et-de-produits-naturels-pour-traiter-la-migraine-qu-est-ce-qui-fonctionne-vraiment-2/>
139. Agence34. Comment traiter la migraine ? [Internet]. SFEMC. 2017 [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://sfemc.fr/comment-traiter-la-migraine/>
140. La relaxation - La voix des migraineux [Internet]. 2021 [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.lavoixdesmigraineux.fr/espace-bien-etre/relaxation/>
141. Québec M. Techniques de relaxation pour la migraine [Internet]. Migraine Québec. 2013 [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://migrainequebec.org/techniques-de-relaxation-pour-la-migraine/>
142. G B. Migraine et méditation : vers un soulagement non médicamenteux [Internet]. Migraine. 2021 [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.migraine.fr/migraine-et-meditation/>
143. Biofeedback & Relaxation Training for Headache | AMF [Internet]. American Migraine Foundation. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/biofeedback-and-relaxation-training/>
144. <https://www.passeportsante.net/> [Internet]. 2012 [cité 21 févr 2024]. Biofeedback : qu'est-ce que le biofeedback ? Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=biofeedback\\_th](https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=biofeedback_th)
145. Biofeedback [Internet]. Migraine Québec. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://migrainequebec.org/glossaire/biofeedback/>
146. Sreenivas S. WebMD. [cité 21 févr 2024]. How Does Biofeedback Therapy Help Migraine? Disponible sur: <https://www.webmd.com/migraines-headaches/biofeedback-migraine>
147. V I. Migraine : l'acupuncture fait ses preuves [Internet]. Migraine. 2017 [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.migraine.fr/migraine-acupuncture-efficace/>
148. Cefaly : une alternative efficace aux médicaments contre la migraine [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.migraine.fr/cefaly-alternative-efficace-medicaments/>
149. Ailani J, Burch RC, Robbins MS, Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine

- treatments into clinical practice. *Headache*. juill 2021;61(7):1021-39.
150. Sullivan E, Bushnell C. Management of Menstrual Migraine: A Review of Current Abortive and Prophylactic Therapies. *Curr Pain Headache Rep*. oct 2010;14(5):376-84.
151. Epitomax et risques d'exposition pendant la grossesse : nouvelles conditions de prescription [Internet]. 2023 [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/paris/assure/actualites/epitomax-et-risques-d-exposition-pendant-la-grossesse-nouvelles-conditions-de-prescription>
152. Comment traiter la migraine ? - VIDAL [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/migraine/traitements-migraine.html>
153. Meddispar - Topiramate et risques chez les enfants exposés pendant la grossesse : modification des conditions de prescription et de délivrance aux femmes conce... [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Actualites/2023/Topiramate-et-risques-chez-les-enfants-exposes-pendant-la-grossesse-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-aux-femmes-concernee-actualisation-du-2-mai-2022/\(medicament\)/22315#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Actualites/2023/Topiramate-et-risques-chez-les-enfants-exposes-pendant-la-grossesse-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-aux-femmes-concernee-actualisation-du-2-mai-2022/(medicament)/22315#nav-buttons)
154. Fiche info - RCP - TOPIRAMATE BGR 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61572507>
155. Ducros A, Donnet A, Demarquay G. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la migraine chez l'adulte : situations spécifiques chez les femmes migraineuses. *La Presse Médicale Formation*. nov 2022;3(5):421-6.
156. Médicaments, Reproduction, Grossesse et Allaitement - Centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-medicaments-reproduction-grossesse-et-allaitement->
157. Parikh SK, Delbono MV, Silberstein SD. Managing migraine in pregnancy and breastfeeding. *Prog Brain Res*. 2020;255:275-309.
158. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain*. 19 oct 2017;18(1):106.
159. CRAT L. Caféine – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2021 [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/4278/>
160. CRAT L. Neurostimulation électrique transcutanée (TENS) – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2021 [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/4683/>
161. Grossesse: démarches et accompagnement [Internet]. 2024 [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/paris/assure/droits-demarches/famille/maternite-paternite-adoption/grossesse>
162. Goldszmidt E, Kern R, Chaput A, Macarthur A. L'incidence et la cause des céphalées du postpartum : une étude prospective. *Can J Anesth*. 1 nov 2005;52(9):971-7.
163. Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia*. avr 2003;23(3):197-205.
164. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain*. août 2011;12(4):443-51.
165. ANAES. ALLAITEMENT MATERNEL MISE EN ŒUVRE ET POURSUITE DANS LES 6 PREMIERS MOIS DE VIE DE L'ENFANT. *Acta Endosc*. avr 1998;28(2):151-5.
166. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol*. avr 2015;11(4):209-19.
167. Masson E. EM-Consulte. [cité 26 févr 2024]. Traitement de la migraine chez une femme qui allaite. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/267471/traitement-de-la-migraine-chez-une-femme-qui-allai>

168. Eric D. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. HAS. 2019;
169. B E. Ménopause et migraine : ce que les femmes doivent savoir [Internet]. Migraine. 2023 [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.migraine.fr/comment-evolue-la-migraine-a-la-menopause/>
170. Femme et migraine [Internet]. La voix des migraineux. 2021 [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.lavoixdesmigraineux.fr/gerer-la-migraine/femme-et-migraine/>
171. VIDAL [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Le traitement hormonal de substitution. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/menopause/traitement-hormonal-substitution.html>
172. chu-toulouse [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Combien de temps faut-il continuer le traitement après la ménopause ? Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/combien-de-temps-faut-il-continuer#>

**AUTHOR:** Clémentine CAMBON

---

**TITLE:** MIGRAINE IN WOMEN: ROLE OF SEX HORMONES, LINK WITH CARE AND IMPACT ON QUALITY LIFE

---

**ABSTRACT IN ENGLISH:**

Migraine, a predominantly female disease, remains complex despite a clear diagnosis and criteria standardised by the ICHD-III. Though many treatments are available, this ailment remains disabling. Its predominance in women raises questions on the role of sex hormones as well as on the social aspects of its management. Sex steroids' impact on migraine has therefore been studied through the prism of the various players involved in this pain. In addition, a qualitative study of migraine sufferers highlighted the impact of the disease on their quality of life, and provided a better understanding of the important role played by the dispensary team who had their care. Suggestions for supporting these patients throughout their lives conclude this manuscript.

---

**ADMINISTRATIVE DISCIPLINE:** pharmacy

---

**KEYWORDS:** headache; migraine; women; hormones; oestrogens; CGRP; TRP channels; trigemino-vascular system; serotonin; ICHD-III; qualitative study; quality of life; therapeutic education; pharmacy; treatments; recommendations

---

**TITLE AND ADDRESS OF THE UFR OR LABORATORY:**

Université Paul Sabatier  
Faculty of Pharmaceutical Sciences  
35, Chemin des Maraichers  
31400 Toulouse

---

**THESIS DIRECTOR :** Professor Yannis SAINTE-MARIE



---

## **RESUME en français**

La migraine, maladie majoritairement féminine, demeure complexe malgré un diagnostic clair et des critères uniformisés par l'ICHD-III. Les traitements sont nombreux mais la maladie reste invalidante. Son caractère prédominant chez les femmes interroge sur le rôle des hormones sexuelles et sur les aspects sociaux de sa prise en charge. Ainsi, l'impact des stéroïdes sexuels sur la migraine a été étudié via la prisme de différents acteurs de cette douleur. Aussi, un étude qualitative menée auprès de migraineuses a permis souligner les conséquences de la maladie sur leur qualité de vie, et de mieux comprendre l'importance du rôle de l'équipe officinale dans leur prise en charge. Des propositions d'accompagnement de ces patientes tout au long de leur vie concluent ce manuscrit.

---

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

---

**DISCIPLINE administrative :** pharmacie

---

**MOTS-CLES :** céphalée ; migraine ; femmes ; hormones ; œstrogènes ; CGRP ; canaux TRP ; système trigémino-vasculaire ; sérotonine; ICHD-III ; étude qualitative ; qualité de vie ; éducation thérapeutique ; officine ; traitements ; recommandations.

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier,  
Faculté de Sciences pharmaceutique

35, Chemin des Maraichers  
31400 Toulouse France

**Directeur de thèse :** Professeur Sainte-Marie Yannis