

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le vendredi 11 octobre à POITIERS
par Monsieur LEI Laurent
né le 24/02/1990

LES HUILES ESSENTIELLES UTILISEES DANS
LA MIGRAINE

Composition du jury :

Président : Monsieur SEGUIN François, Professeur en Biophysique et
Biomathématiques

Membres : Madame BAMAS Alice, Docteur en pharmacie
Monsieur LEAU David, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Madame Wahl Anne, Maître de conférences en pharmaco-
chimie, Produits naturels

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le vendredi 11 octobre à POITIERS
par Monsieur LEI Laurent
né le 24/02/1990

LES HUILES ESSENTIELLES UTILISEES DANS
LA MIGRAINE

Composition du jury :

Président : Monsieur SEGUIN François, Professeur en Biophysique et
Biomathématiques

Membres : Madame BAMAS Alice, Docteur en pharmacie
Monsieur LEAU David, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Madame Wahl Anne, Maître de conférences en pharmaco-
chimie, Produits naturels

Remerciements

Merci à Simon Challot, mon coloc' de la gdb.

Merci de m'avoir toujours encouragé à ne jamais renoncer à prendre un dernier verre.

Merci de m'avoir initié aux chonchons.

Merci de m'avoir appris à écraser les bouchons des bouteilles à 15 minutes de la fermeture.

Merci pour tous ces plats réussis miraculeusement en after.

Merci pour tous ces fous rires.

Merci d'avoir le cœur gros comme ça et de le partager avec tout ton entourage.

Merci d'avoir soudé les liens du groupe comme tu l'as fait.

Merci d'avoir apporté ta joie de vivre dans les bons et les mauvais moments.

Au final, tu m'auras toujours connu en tant qu'étudiant mais à travers cette thèse, tu me suivras tout le reste de ma vie en tant que pharmacien.





UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2019-2020

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maitres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- CHAUZY Alexia, Pharmacologie, pharmacocinétique
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVANGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BÉLAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- GUILLAUME Eliot, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

Table des matières

Remerciements.....	3
Introduction.....	11
Partie 1 : La migraine.....	12
1) Épidémiologie	12
2) Étymologie.....	12
3) Définition de la migraine par l'IHS (International Headache Society).....	13
3.1) Qu'est ce que l'IHS ?	13
3.2) La migraine sans aura.....	14
3.2.1) Définition.....	14
3.2.2) Diagnostic.....	15
3.3) Migraine avec aura	16
3.3.1) Définition.....	16
3.3.2) Diagnostic.....	18
4) Physiopathologie.....	18
4.1) L'hyperexcitabilité du cortex cérébral.....	19
4.1.1) Qu'est-ce que le cortex cérébral ?.....	19
4.1.2) Mécanisme de l'hyperexcitabilité du cortex cérébral	19
4.2) Dysfonctionnement du tronc cérébral.....	20
4.2.1) Le tronc cérébral.....	20
4.2.1.1) Anatomie [10].....	20
4.2.1.2) Physiologie.....	20
4.2.2) Mécanisme du dysfonctionnement du tronc cérébral	21
4.3) Mécanismes de l'aura et dépression corticale envahissante (DCE).....	22
4.4) Mécanisme de la céphalée migraineuse.....	24
4.4.1) Le nerf trijumeau.....	24
4.4.1.1) Anatomie	24
4.4.1.2) Fonction.....	25
4.4.2) Activation du système trigémino-vasculaire	25
4.5) Les facteurs déclenchant.....	26
4.5.1) Les facteurs exogènes.....	26
4.5.2) L'hérédité.....	27
4.5.3) les facteurs hormonaux.....	27

5) Impact de la migraine.....	28
5.1) Sur la qualité de vie	28
5.2) Impact économique.....	29
6) Les complications de la migraine	29
6.1) L'état de mal migraineux et la migraine chronique.....	29
6.2) L'infarctus migraineux	30
6.3) Maladies coronariennes	30
6.4) AVC ischémique	30
Partie 2 : Les traitements allopathiques de la migraine	31
1) Les traitements de la crise.....	31
1.1) Les traitements non spécifiques.....	32
1.1.1) Le paracétamol.....	32
1.1.2) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	32
1.1.3) Les Opioïdes.....	34
1.2) Les traitements spécifiques.....	34
1.2.1) Les dérivés de l'ergot.....	34
1.2.2) Les « Triptans ».....	35
1.3) Stratégie thérapeutique.....	36
2) Les traitements de fond.....	40
2.1) Stratégie thérapeutique du traitement de fond.....	40
2.1.1) Quand mettre en place un traitement de fond ? [38].....	40
2.1.2) Comment débiter un traitement de fond ?[38].....	41
2.1.3) Comment et quand arrêter un traitement de fond ? [38].....	42
2.2) Médicaments du traitement de fond.....	43
2.2.1) Les β -bloquants.....	43
2.2.2) Les anti-dépresseurs.....	45
2.2.3) Les anti-épileptiques	47
2.2.4) Les inhibiteurs calciques.....	50
2.2.5) Les autres traitements.....	51
2.3) Stratégie thérapeutique.....	53
3) Les règles hygiéno-diététiques [45].....	55
Partie 3 : Généralités sur les huiles essentielles.....	58
1) Généralités.....	58
1.1) Définition [46].....	58

1.2) Propriétés d'une huile essentielle.....	59
2) Mode d'extraction.....	59
2.1) La distillation par entraînement à la vapeur d'eau ou hydro-distillation.....	60
2.2) La distillation sèche.....	60
2.3) L'expression à froid.....	61
3) Critères de qualités et normes.....	61
3.1) Critères fondamentaux.....	61
3.2) Les différents niveaux de qualité d'une HE.....	63
3.3) Les normes.....	63
3.4) Les labels.....	64
3.4.1) Le label HEBBD [53].....	64
3.4.2) Le label HECT [54].....	64
3.4.3) Ecocert®.....	65
3.4.4) Le label Bio et AB.....	65
4) Conservation.....	66
5) Mode d'emploi.....	66
5.1) Voie orale.....	66
5.2) Voie cutanée.....	67
5.3) Diffusion atmosphérique.....	68
5.4) Inhalation.....	69
5.4.1) Inhalation humide.....	69
5.4.2) Inhalation sèche	70
6) Les différentes familles biochimiques.....	70
6.1) Les terpénoïdes	70
6.1.1) Les monoterpènes.....	71
6.1.2) Les sesquiterpènes.....	72
6.2) Les alcools.....	73
6.2.1) Les Monoterpénols.....	73
6.2.2) Les sesquiterpénols « -ol ».....	75
6.3) Les phénols.....	75
6.3.1) Généralités.....	75
6.3.2) Mécanisme d'action antimicrobiens des HE [70].....	76
6.4) Les aldéhydes	77
6.4.1) Les aldéhydes aromatiques.....	78

6.4.2) Les aldéhydes terpéniques.....	78
6.5) Les cétones.....	79
6.6) Les esters.....	81
6.7) Les lactones.....	83
6.8) Les coumarines.....	84
6.9) Les éthers-oxydes.....	85
7) Précautions d'emplois.....	86
Partie 4 : Les huiles essentielles utilisées dans le traitement de la migraine.....	89
1) L'huile essentielle de Menthe poivrée, <i>Mentha x piperita</i>	89
1.1) Composition chimique [81].....	90
1.2) Utilisations [82 – 83].....	90
1.3) Mises en garde.....	91
1.3.1) Contre-indications [81 - 84].....	91
1.3.2) Toxicités [47 - 81].....	91
1.3.3) Interactions médicamenteuses	92
1.4) Études portant sur la Menthe poivrée	92
1.4.1) Étude de 2010 sur une solution à 10% de menthol [87].....	92
1.4.1.1) Objectif	92
1.4.1.2) Matériels et méthodes	93
1.3.1.3) Résultats	95
1.4.1.4) Discussions.....	97
1.4.2) Étude de 2015 sur gel de 6% de menthol [88].....	97
1.4.2.1) Objectif	97
1.4.2.2) Matériels et méthodes	98
1.4.2.3) Résultats	99
1.4.2.4) Discussions	100
1.5) Mécanisme d'action [90].....	101
1.5.1) Action sur les capteurs de froid	101
1.5.2) Relaxation musculaire.....	102
1.5.3) Activation de l'hémodynamie*.....	102
1.5.4) Inhibition de la douleur et de la sensibilisation.....	102
1.5.5) Effets analgésiques périphériques et centraux	103
1.6) Conclusion.....	103
2) L'huile essentielle de Matricaire, <i>Matricaria chamomilla</i> / <i>Matricaria recutita</i>	104

2.1) Composition chimique [92].....	104
2.2) Utilisations [82 - 92].....	105
2.3) Mise en garde [82].....	105
2.3) Études portant sur la Camomille	105
2.3.1) Mécanismes d'actions attendus [91].....	105
2.3.2) Étude de 2018 sur un Oleogel de Camomille utilisé dans le traitement d'attaque de crises migraineuses sans aura [93].....	107
2.3.2.1) Objectif.....	107
2.3.2.2) Matériels et méthodes	107
2.3.2.3) Résultats	110
2.3.2.4) Discussions	111
2.4) Conclusion	112
3) L'huile essentielle de Lavande et Lavandin	112
3.1) Le Lavandin abrial, <i>Lavandula hybrida abrialis</i>	113
3.1.1) Composition chimique [94].....	113
3.1.2) Utilisations [83].....	114
3.1.3) Mise en garde.....	114
3.1.4) Étude portant sur le sujet.....	114
3.1.4.1) Étude de 2012 sur le Lavandin abrial [95].....	114
3.1.4.1.1) Objectif.....	114
3.1.4.1.2) Matériels et méthodes	115
3.1.4.1.3) Résultats.....	116
3.1.4.1.4) Discussion.....	117
3.1.4.1.5) Conclusions	118
3.2) La Lavande stœchade (ou Lavande papillon), <i>Lavandula stœchas</i>	118
3.2.1) Composition chimique [92].....	118
3.2.2) Utilisations [92].....	119
3.2.3) Mise en garde [92].....	119
3.2.4) Étude portant sur le sujet.....	119
3.2.4.1) Étude de 2016 sur la Lavande stœchade [96].....	119
3.2.4.1.1) Objectif.....	119
3.2.4.1.2) Matériels et méthodes	120
3.2.4.1.3) Résultats.....	121
3.2.4.1.4) Conclusions	123

Conclusion.....	124
Glossaire (par ordre alphabétique).....	126
Bibliographie.....	128
Source.....	129
Authors.....	129
Source.....	129
Authors.....	129
Schéma.....	133
Annexe 1 : questionnaire MIDAS.....	134
Annexe 2 : l'échelle HIT-6 (1/2).....	135
Annexe 2 : l'échelle HIT-6 (2/2).....	136
Annexe 3 : Agenda des crises.....	137
Résumé.....	139
Mots-clés :	139

Introduction

Les huiles essentielles (HE) sont utilisées par l'Homme depuis plusieurs milliers d'années, notamment par les Égyptiens qui expérimentaient déjà divers procédés d'extractions par distillation.

De nos jours, les thérapies naturelles telles que la phytothérapie ou l'aromathérapie prennent de plus en plus d'ampleur. Les HE, en particulier, ont connu une très forte popularité ces dernières années. Cependant, cet engouement a entraîné une banalisation de l'utilisation des HE et de nombreux ouvrages de vulgarisation sans aucune précaution d'emplois sont parus.

De plus en plus de personnes souhaitent se soigner de façon naturelle et se tournent donc vers les HE. Pour beaucoup de gens, naturel rime avec sécurité. Or les HE sont un concentré de produits actifs et ont donc un fort potentiel d'action. Il faut donc rester vigilant lors de leurs utilisations.

Toutefois, qui dit produit actif, dit potentiel thérapeutique. A ce niveau là, les HE possèdent énormément d'indications différentes et peuvent être utilisées pour traiter de nombreux maux, tels que des pathologies ORL (Oto-rhino-laryngologie), infectieuses, digestives, dermatologiques ou encore psychiques (liste non exhaustive).

Parmi toutes ces pathologies, la migraine revient fréquemment à l'officine. C'est pourquoi nous nous intéresserons plus particulièrement à cette pathologie.

Dans un premier temps, nous étudierons la migraine et ses traitements allopathiques. Puis, nous ferons le point sur les HE et étudierons les différents essais cliniques réalisées sur les HE utilisées dans le traitement de la migraine.

Partie 1 : La migraine

1) Épidémiologie

On estime que la migraine touche environ 10 à 13% de la population dans les pays industrialisés. Cependant selon une étude de 2006, la prévalence serait de plus de 20%. Cette différence s'explique par le fait que beaucoup de personnes ne sont pas diagnostiquées et ignorent donc être des personnes migraineuses [1].

En France, cela représente environ 8 à 10 millions de personnes tout âge confondu [2].

Les femmes sont trois fois plus sujets aux migraines que les hommes. Mondialement, cela représente 14 à 18% de femmes migraineuses contre 6 à 8% des hommes [3].

Les sujets caucasiens sont également plus touchés que les populations noires ou encore les populations asiatiques [4].

La première crise de migraine survient avant l'âge de 20 ans et le plus souvent pendant la puberté. La prévalence est maximale entre 35 et 45 ans puis elle diminue avec l'âge [3].

2) Étymologie

Étymologiquement, le mot migraine vient du latin « hemicrania » : *hemi* qui signifie moitié et *crania* qui signifie crâne. D'où la définition de « douleur ressentie d'un côté de la tête ».

De nos jours, le mot migraine est utilisé à tort par la population pour désigner un mal de tête. Or un mal de tête n'est pas forcément une migraine et une migraine n'est pas qu'un simple mal de tête. De plus, beaucoup de patients ne consultent pas et ils ne sont donc pas diagnostiqués migraineux. Ainsi, de nombreuses personnes ne sont pas prises en charge convenablement.

3) Définition de la migraine par l'IHS (International Headache Society)

3.1) Qu'est ce que l'IHS ?

L'IHS est une organisation professionnelle internationale spécialisée dans les maux de tête. Cet organisme a classé les différentes céphalées et a établi les critères permettant leurs diagnostics. C'est la référence officielle des classifications et elle est utilisée par tous les professionnels de santé du monde entier [5].

L'IHS a identifié 14 types de céphalées regroupés en 3 ensembles étiologiques :

- Les céphalées primaires, qui comprennent :
 - Les migraines ;
 - Les céphalées de tensions ;
 - Les céphalées autonomes du trijumeau ;
 - D'autres céphalées primaires plus anecdotiques ;
- Les céphalées secondaires, qui comprennent :
 - Les maux de tête attribués à un traumatisme ;
 - Les maux de tête attribués à un trouble vasculaire crânien ou cervical ;
 - Les céphalées attribuées à un trouble intracrânien non vasculaire ;
 - Les maux de tête attribués à une substance, ou à son retrait ;
 - Les maux de tête attribués à une infection ;
 - Les céphalées attribuées à un trouble de l'homéostasie ;
 - Les maux de tête ou douleurs faciales attribuées aux désordres du crâne, du cou, des yeux, des oreilles, du nez, des sinus, des dents, de la bouche ou à une autre structure faciale ou cervicale ;
 - Les maux de tête attribués à un trouble psychiatrique.
- Les neuropathies crâniennes douloureuses, autres douleurs faciales et autres maux de

tête, qui comprennent :

- Les neuropathies crâniennes douloureuses et autres douleurs faciales ;
- Les autres troubles de la tête [6].

3.2) La migraine sans aura

3.2.1) Définition

C'est la plus commune des migraines ; elle représente environ 75% des cas. La migraine est une pathologie chronique qui se manifeste par des céphalées d'intensité variable et qui surviennent par crise.

Dans le cas de la migraine sans aura, la céphalée s'installe progressivement et atteint un paroxysme en 2 à 4 heures. La douleur est unilatérale mais peut irradier dans différentes zones du cerveau. De plus, l'hémisphère concerné peut changer entre les crises. La douleur est pulsatile et peut être augmentée par le mouvement, comme la toux par exemple.

Le siège de la douleur est fronto-temporal (fig. 1) ou rétro-orbitaire (fig. 2).

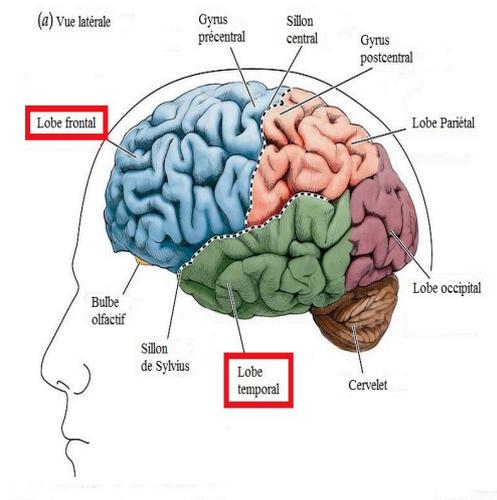


Fig 1 : Localisation du lobe frontal et temporal

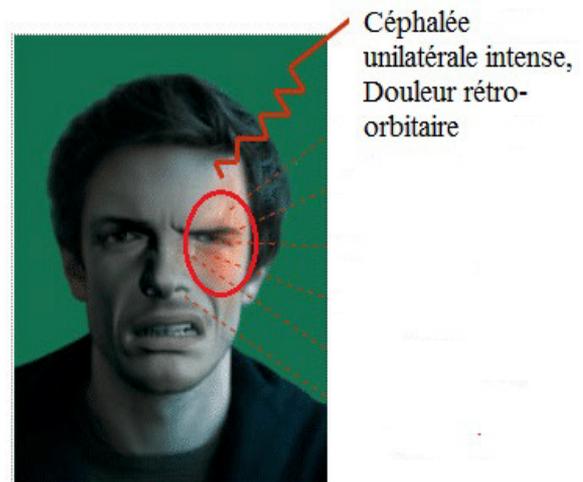


Fig 2 : Zone rétro-orbitaire

Dans la majorité des cas, la fréquence des migraines est d'une à deux migraines par mois,

mais 15% des personnes migraineuses connaissent plus d'une crise par semaine. La crise dure généralement entre 2 heures et 24 heures, mais chez 39% des patients migraineux, celle-ci peut durer plus de 24 heures [1].

Des symptômes associés digestifs (nausées, vomissements) et des signes sensoriels (photophobie et phonophobie) peuvent être observés lors d'une crise de migraine. Cependant, ces signes ne sont pas constants et leurs fréquences diminuent après quelques années d'évolution de la maladie [3].

3.2.2) *Diagnostic*

Le diagnostic de la migraine se fait essentiellement sur des critères cliniques qui sont établis par l'IHS (fig. 3). Un patient est considéré comme migraineux si :

- Il a fait au moins 5 crises typiques de migraine dans sa vie ;
- Il existe des antécédents familiaux ;
- Si les céphalées sont influencées par le cycle hormonal chez la femme [5].

A. Un patient a au moins cinq crises répondant aux critères B à D.
B. Crises de céphalées durant 4 à 72h sans traitement.
C. Céphalée ayant au moins deux des caractéristiques suivantes : - Localisation unilatérale ; - Douleur pulsatile ; - Douleur d'intensité modérée ou sévère ; - Douleur aggravée par les activités physiques de routine (marcher ou monter les escaliers).
D. Durant les céphalées, le patient présente au moins l'un des caractères suivants : - Nausées et/ou vomissements ; - Photophobie et/ou phonophobie.
E. N'entre pas dans un meilleur diagnostic de maux de tête définie par l'ICHD (International Classification of Headache Disorders).

Figure 3 : Critères de diagnostics de la migraine sans aura de l'IHS, version de 2013.

3.3) Migraine avec aura

3.3.1) Définition

La migraine avec aura touche 15 à 20% des patients migraineux [7]. L'aura correspond à l'ensemble des symptômes neurologiques se produisant avant une crise. Il existe plusieurs types d'aura :

- L'aura visuel typique, qui se caractérise par l'apparition de scotomes (ce sont des points lumineux qui apparaissent au milieu du champs visuel) ou de phosphènes (tâches lumineuses et scintillantes en zigzag). On appelle communément ce phénomène, une migraine ophtalmique et elle représente environ 90% des cas de migraines avec aura ;

- L'aura sensitif typique, qui se caractérise par une paresthésie (perte de sensibilité), des fourmillements au niveau de la bouche, de la langue, des mains et plus particulièrement l'extrémité des doigts. Ce phénomène touche un seul coté du corps ;
- L'aura aphasique typique, qui se caractérise par un trouble du langage. Le patient éprouve des difficultés à s'exprimer et à trouver ses mots.

L'aura se développe progressivement en 5 minutes et dure en moyenne 20 à 30 minutes. Une fois la phase d'aura finie, la crise de migraine survient dans les 60 minutes. Dans de rares cas, aucune migraine ne survient après la phase d'aura [6].

Remarque : Les symptômes d'une migraine avec aura sont semblables à ceux d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) et peut causer des problèmes de diagnostic. Une migraine peut être diagnostiquée à la place d'un AVC si l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est pratiqué trop tôt car l'épisode ischémique n'y est pas encore visible.

3.3.2) Diagnostic

Les critères de diagnostics d'une migraine avec aura sont présentés dans la figure 4 :

A. Un patient a au moins deux crises répondant aux critères B ou C.
B. Un ou plusieurs symptôme(s) d'aura suivant(s) : visuel, sensoriel, langage, moteur (hémiplégie), tronc cérébral, rétinienne (perte partielle, voire totale de la vue d'un œil pendant un court moment).
C. Au moins deux des quatre caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none">- Au moins un symptôme d'aura se propage progressivement pendant plus de 5 minutes, et/ou deux ou plusieurs symptômes apparaissent successivement.- Chaque symptôme d'aura dure entre 5 et 60 minutes.- Au moins un symptôme d'aura est unilatéral.- L'aura est accompagné, ou suivi, dans les 60 minutes, par une céphalée.
D. N'entre pas dans un meilleur diagnostic de maux de tête définie par l'ICHD et l'attaque ischémique transitoire a été exclue.

figure 4 : Critères de diagnostics de la migraine avec aura de l'IHS, version de 2013.

4) Physiopathologie

Une crise migraineuse se passe en plusieurs étapes. Il y a tout d'abord un facteur déclenchant. Celui-ci peut être d'ordre psychologique ou environnemental. Toutefois, un facteur déclenchant n'est pas forcément nécessaire, ni suffisant pour déclencher une crise. De plus, il faut que ces éventuels facteurs surviennent chez une personne présentant un terrain migraineux. Survient ensuite, éventuellement la phase d'aura, puis la phase de céphalée proprement dite.

Le mécanisme de la migraine étant très complexe, il n'est pas encore totalement connu à ce jour. Cependant, les différentes recherches nous orientent vers deux grands mécanismes possibles qui ne s'excluent pas l'un de l'autre.

4.1) L'hyperexcitabilité du cortex cérébral

4.1.1) Qu'est-ce que le cortex cérébral ?

Le cortex cérébral est un tissu organique, aussi appelé substance grise, d'une épaisseur de quelques millimètres et il recouvre les deux hémisphères du cerveau.

La substance grise est le siège de différentes fonctions neurologiques, notamment des fonctions nerveuses de base telles que : la motricité, la sensibilité ou encore la sensorialité. Le cortex cérébral tient également un rôle indispensable dans des fonctions supérieures telles que le langage ou encore la mémoire.

4.1.2) Mécanisme de l'hyperexcitabilité du cortex cérébral

Ce concept est basé principalement sur des faits cliniques. Les crises migraineuses sont déclenchées le plus souvent par un stimulus externe, qui peut être le stress ou encore un stimulus sensoriel intense, et en particulier les stimuli visuels. Beaucoup de migraineux sont plus sensibles que les non migraineux à la lumière, aux bruits ou mêmes aux odeurs, et ce, même en dehors des crises. Les chercheurs ont donc étudié ce qui se passe au niveau du tronc cérébral suite à des stimuli visuels du cortex occipital :

- Suite à une stimulation lumineuse intermittente, l'électroencéphalogramme* montre une réaction exacerbée chez les personnes migraineuses ;
- Suite à une stimulation visuelle, la magnétoencéphalographie* a montré une hyperexcitabilité dans le cortex de personnes migraineuses ;
- Et enfin, la tomographie par émissions de positons* (TEP), qui permet de mesurer l'activité du cortex cérébral, a montré que, suite à une stimulation lumineuse continue, l'activation du cortex était plus importante chez les patients migraineux que chez les sujets témoins.

Ces essais ont pu démontrer que le cortex visuel des personnes migraineuses répondait de façon plus intense aux différents stimuli. C'est pourquoi on parle d'un cortex hyperexcitable [8].

Cette hyperexcitabilité serait due à une canalopathie qui entraînerait une trop grande libération de Glutamate (un neuromédiateur excitateur) dans la fente synaptique et causerait donc une trop grande excitabilité des neurones [9].

4.2) Dysfonctionnement du tronc cérébral

4.2.1) Le tronc cérébral

4.2.1.1) Anatomie [10]

Le tronc cérébral fait parti du système nerveux central et joue un rôle essentiel dans les fonctions de survie. Il prend naissance sous le cerveau, passe à travers le trou occipital et rejoint la partie supérieure du canal vertébral.

Le tronc cérébral est formé d'une substance grise entourée par une substance blanche.

Nous pouvons observer trois structures constituant le tronc cérébral (fig. 5) :

- le mésencéphale
- le pont
- le bulbe rachidien

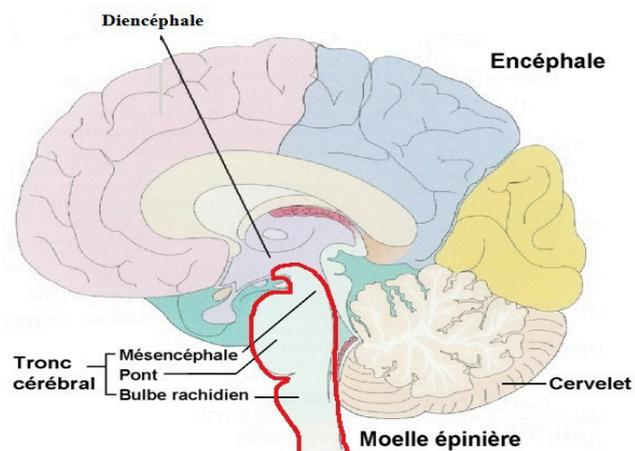


Fig 5 : Schéma d'un tronc cérébral

4.2.1.2) Physiologie

Le tronc cérébral assure différentes fonctions essentielles :

- Le passage des voies motrices et sensibles ;
- Le bulbe rachidien module la fréquence et la force des contractions du cœur et module également la pression artérielle en impactant le diamètre des vaisseaux sanguins ;

- Le bulbe et le pont amorcent et modulent le rythme et l'amplitude respiratoire ;
- D'autres rôles sont associés au bulbe rachidien tels que la déglutition, la salivation, le hoquet, le vomissement, la toux ou encore l'éternuement [11].

4.2.2) Mécanisme du dysfonctionnement du tronc cérébral

Le point de départ de la crise migraineuse n'est toujours pas connu à ce jour. Cependant, différents arguments cliniques montrent qu'il pourrait être localisé dans l'hypothalamus (fig. 6) et dans la partie supérieure du tronc cérébral.

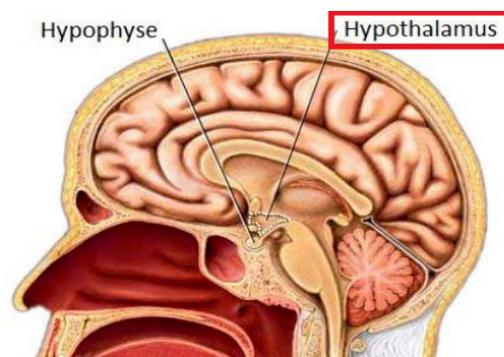


Fig 6 : Localisation de l'Hypothalamus

Cela a pu être mis en évidence grâce aux « prodromes ». Les prodromes sont des manifestations stéréotypées que ressentent certains migraineux quelques heures voire des jours avant la survenue d'une crise migraineuse. Ces prodromes dérèglent transitoirement des grandes fonctions homéostatiques de l'organisme comme : la faim, la soif, la température corporelle, la vigilance, l'humeur. Or, ces fonctions sont régulées par des noyaux situés dans l'hypothalamus et le mésencéphale.

Plusieurs études ont mis en évidence une hyper-perfusion de la calotte mésencéphalique (dans une région correspondant au raphé dorsal et au *locus coeruleus* (fig. 7)) ainsi qu'une hyper-perfusion de la substance grise périaqueducale, des noyaux rouges et de l'hypothalamus grâce à la TEP. Ces hyper-perfusions traduisent une activation neuronale intense dans le tronc cérébral et l'hypothalamus.

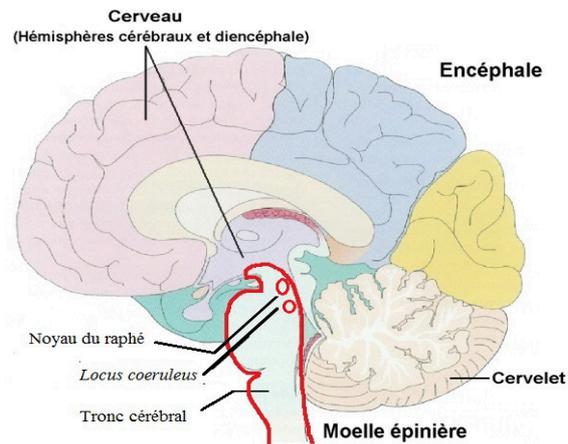


Fig 7 : Localisation du noyau Raphé et du Locus coeruleus

De plus, chez des patients traités pour des douleurs chroniques et non des patients migraineux, les chercheurs ont pu constater que ces patients ont développé des crises ressemblant à des crises de migraines suite à une implantation d'électrodes dans la substance grise du mésencéphale. Chez d'autres patients souffrant de malformations artério-veineuses situées dans cette région, le saignement de ces lésions ont entraîné une crise de migraine.

L'ensemble de ces résultats montre donc qu'il existerait un centre générateur de migraine dans le tronc cérébral et l'hypothalamus [12].

4.3) Mécanismes de l'aura et dépression corticale envahissante (DCE)

L'hyperactivité neuronale induirait une hyper-perfusion locale qui correspond à la libération d'ions potassiques (K^+) et de glutamate ainsi qu'une entrée d'eau, d'ions sodiques (Na^+) et d'ions calciques (Ca^+) dans les astrocytes* et les neurones. Ces derniers seraient alors inactifs et inactivables suite à une vague de dépolarisation qui se propagerait de « proche en proche » à une vitesse de 2 à 5 mm/minute. Ce phénomène appelé Dépression Corticale Envahissante (DCE) se propagerait à partir du pôle occipital vers les zones temporales et pariétales (fig. 8)

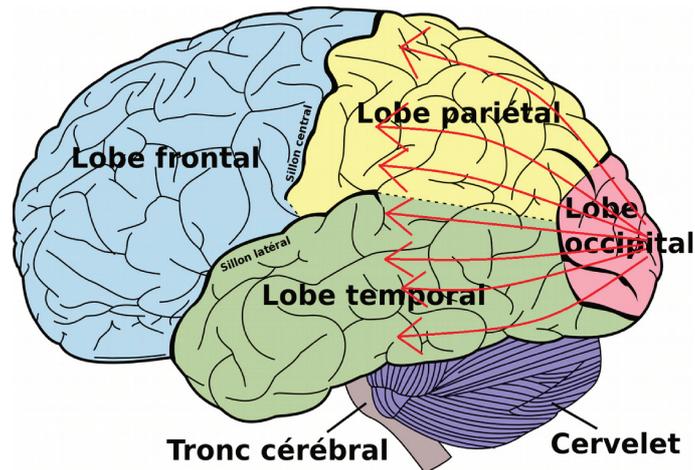


Fig 8 : Propagation de la DCE

Les enregistrements d'IRM fonctionnelles de l'évolution d'une DCE lors d'une aura visuelle provoquée, appuie l'hypothèse que l'aura et ses symptômes sont la manifestation de cette DCE.

De plus, le cortex occipital :

- Est pauvre en astrocytes, qui ont un rôle dans la re-capture de glutamate et d'ions potassique K^+ dans la fente synaptique ;
- Est riche en neurones et en récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate), qui est un récepteur du glutamate.

Sachant que le glutamate est un neurotransmetteur excitateur, le cortex occipital est donc une région propice au développement d'une DCE car les neurones y sont facilement excitables.

Suite à cette dépolarisation, on observe une hypo-activité neuronale ainsi qu'un ralentissement du débit sanguin cérébral [13]. Cela explique les troubles neurologiques visuels, sensitifs, du langage, ou la faiblesse ressentis par les patients [14]. Cependant, ce phénomène est aussi observable chez des patients avec des crises de migraines sans aura.

Une autre hypothèse est que cette hypoperfusion est la conséquence d'une vasoconstriction artériolaire qui surviendrait au début de la crise et serait suivie ou non par une DCE et donc d'une aura. L'activation de noyaux vasoconstricteurs du tronc cérébral serait à l'origine de ce phénomène vasculaire [14].

4.4) Mécanisme de la céphalée migraineuse

4.4.1) Le nerf trijumeau

4.4.1.1) Anatomie

Le nerf trijumeau (fig. 9) donne naissance à 3 nerfs différents :

- Le nerf ophtalmique ;
- Le nerf maxillaire ;
- Le nerf mandibulaire.

Le corps cellulaire de ces 3 nerfs constitue le ganglion de Gasser, encore appelé le ganglion trigéminal.

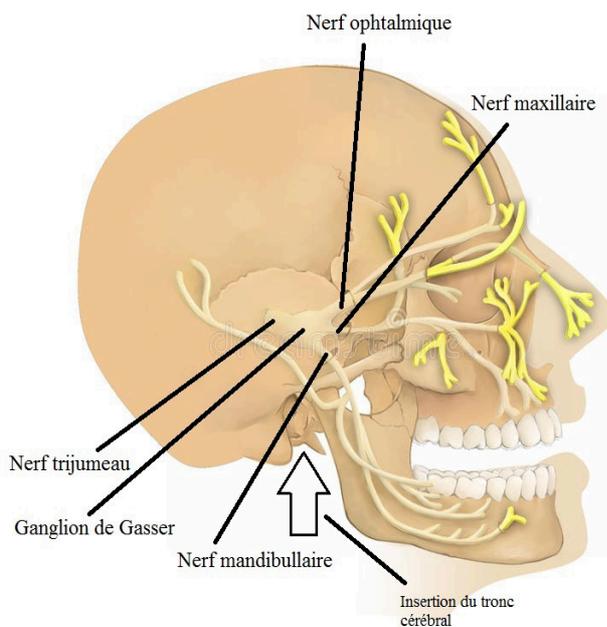


Fig 9 : Anatomie du système trijumeau

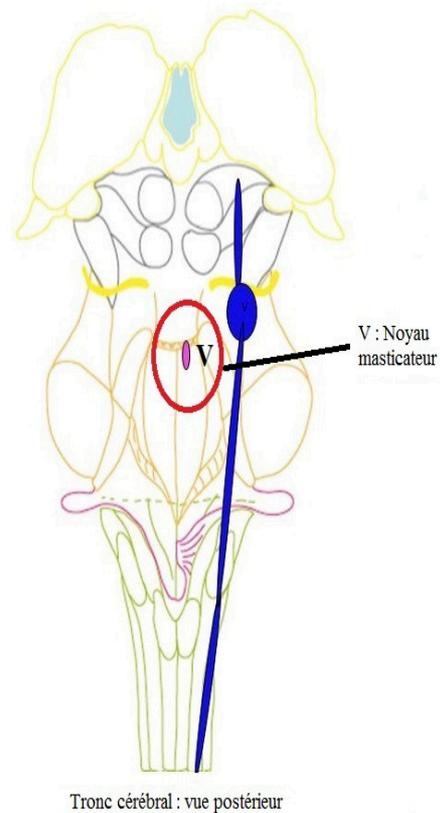


Fig 10 : Localisation des noyaux masticateurs

Le nerf trijumeau est le plus gros nerf crânien. Ses fibres sensibles partent du ganglion trigéminal et ses fibres motrices viennent des noyaux masticateurs (fig. 10). L'ensemble de ces fibres se rejoignent, traversent et émergent au niveau du pont du tronc cérébral.

4.4.1.2) Fonction

Le nerf trijumeau a plusieurs rôles différents :

- Dans la communication sensitive et sensorielle de la face : il joue un rôle dans la transmission des informations perçues au niveau de la face, comme la vue, l'ouïe, le goût ou le toucher ;
- Dans la mastication et la déglutition : les fibres motrices jouent un rôle dans le mouvement d'ouverture de la bouche en innervant les muscles masticateurs ainsi que les mouvements de la mâchoire lors de la déglutition ;
- Dans les réflexes trigéminaux : notamment dans les réflexes cornéens, de la mâchoire, de larmoiement et dans le réflexe oculo-cardiaque.

4.4.2) Activation du système trigémino-vasculaire

L'activation du système trigémino-vasculaire peut être de deux origines :

- Une origine périphérique, par le passage d'une DCE sur le cortex
- Une origine centrale, par démodulation des systèmes de contrôle de la douleur dans le tronc cérébral.

Cette activation va libérer plusieurs neuropeptides mais principalement du CGRP (Calcitonin Gene-related peptide). Le CGRP va provoquer une vasodilatation et une inflammation stérile neurogène. On observera une extravasation* des protéines plasmatiques, une dégranulation des mastocytes et une activation des plaquettes, ce qui va libérer une quantité importante de sérotonine dans le sang veineux.

L'excitation des fibres trigéminales va ensuite gagner le noyau principal et spinal du trijumeau, puis l'hypothalamus, puis le cortex cérébral, ce qui va générer la douleur [15].

De plus, les connexions au niveau bulbaire avec le centre du vomissement pourrait expliquer les nausées et vomissements accompagnant la crise [16].

4.5) Les facteurs déclenchant

Les facteurs déclenchants sont des éléments susceptibles d'engendrer une crise de céphalée. Il est donc possible de diminuer ces crises en évitant ces facteurs. Cependant, les crises sont souvent déclenchées par plusieurs éléments à la fois et peuvent aussi apparaître sans raison particulière apparente.

4.5.1) Les facteurs exogènes

Chez environ 2/3 des patients, le stress déclencherait ou aggraverait les céphalées. En effet, les obligations professionnelles, familiales ou encore scolaires sont des éléments qui mettent le patient sous des contraintes et peuvent provoquer des crises migraineuses. Cependant, les moments intenses de joie peuvent aussi engendrer des migraines [17].

Un changement de rythme de vie peut également causer des crises de migraines. Cela peut être tout simplement un changement du rythme du sommeil (une grasse matinée par exemple), un départ en vacances ou la reprise d'une activité professionnelle. Dans la mesure du possible, un patient migraineux doit essayer d'avoir une routine quotidienne afin de minimiser les risques d'avoir une crise [17].

Certains aliments sont aussi incriminés, notamment le chocolat, les graisses riches en oméga-6 (les oméga-6 sont des précurseurs des prostaglandines et des leucotriènes, elles sont impliqués dans l'inflammation neurogène et peuvent faciliter l'excitation des nocicepteurs [97]), les œufs, la charcuterie, l'arrêt ou la sur-consommation de café. Les boissons alcoolisées sont à éviter car l'alcool favorise la libération d'histamine. La déshydratation joue également un rôle très important sur les céphalées. Bien sûr, cette liste n'est pas exhaustive et les aliments susceptibles de déclencher une crise migraineuse sont dépendants de chaque patient.

Cependant, des études ont montré que l'excès ou le saut d'un repas (qui provoque donc une hypoglycémie) sont des facteurs plus importants dans le déclenchement d'une migraine que la consommation d'un aliment précis [1].

D'autres facteurs sont beaucoup plus difficiles à contrôler, comme le climat. Ainsi, les fortes chaleurs, l'humidité, les vents violents, l'altitude ou encore une forte luminosité (due au soleil par exemple) peuvent déclencher une crise de migraine.

Les fortes odeurs peuvent aussi engendrer des migraines (fumée de cigarette, parfums, peinture) [18].

4.5.2) L'hérédité

Bien qu'aucun gène n'ait encore été clairement isolé, le facteur génétique joue un rôle important dans cette pathologie et n'est plus à démontrer. De récentes recherches ont démontré que la mutation du gène CKIdelta (qui diminuerait l'activité de la protéine kinase CK2) engendrerait, chez la souris, une sensibilité à la douleur accrue ainsi qu'un seuil de dépression corticale envahissante plus faible avec une plus grande dilatation artérielle et une augmentation de la signalisation calcique [19].

4.5.3) les facteurs hormonaux

Les hormones féminines peuvent avoir une influence positive ou négative sur les crises de migraines.

Avant la puberté, la migraine touche autant les garçons que les filles. Ce n'est qu'après celle-ci que le ratio change : 3 femmes touchées pour 1 homme. De plus, 24 à 56% des femmes souffrent de migraines menstruelles associées à d'autres crises durant leur cycle. Plusieurs études ont montré que la chute du taux d'œstrogène lors des règles serait un facteur déclenchant.

Pendant la grossesse, on observe une diminution, voire un arrêt, des crises de migraines pour 55 à 90% des migraineuses. Cependant, pour 3 à 7% des migraineuses, la fréquence ne varie pas ou augmente. Après l'accouchement, la fréquence des crises redevient la même qu'avant la grossesse.

Pendant la période de périménopause, où il y a beaucoup de fluctuations hormonales, la migraine s'aggrave mais une fois la ménopause installée, elle s'améliore.

NB : L'influence de la pilule contraceptive sur la migraine est mal connue, cependant, au vue des risques d'accident vasculaire ischémique cérébral, on préférera les pilules faiblement dosées en œstrogènes ou les pilules progestatives.

5) Impact de la migraine

5.1) Sur la qualité de vie

La migraine engendre des douleurs d'intensité modérée à sévère qui peuvent durer jusqu'à plus de 72h chez certains patients. Cette maladie est donc très handicapante sachant que certains patients sont obligés de s'enfermer dans le calme et à l'abri de la lumière afin de soulager légèrement les symptômes. D'autres symptômes tels que des nausées et des vomissements peuvent être associés.

On estime ainsi que 30% des migraineux renoncent à leurs activités sociales et professionnelles. En effet, lorsqu'ils souffrent, certains patients sont dans l'incapacité de travailler ou même d'effectuer des tâches banales du quotidien.

86% des migraineux considèrent que la migraine a un impact négatif sur leur qualité de vie [20].

Afin d'évaluer l'impact de la migraine sur la qualité de vie des patients, plusieurs questionnaires sont utilisés :

- Le questionnaire MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale) évalue le handicap fonctionnel de la migraine. Il détermine ainsi le nombre de jours perdus par trimestre, causé par la migraine (annexe 1).
- L'échelle HIT-6 (Headache Impact test) évalue directement l'impact de la migraine sur la qualité de vie ainsi que sur le ressenti émotionnel éprouvé à cause de cette pathologie (annexe 2).

Ces deux questionnaires sont complémentaires et plusieurs études ont démontré la fiabilité des résultats obtenus. Les deux questionnaires étant courts et simples d'utilisation, ce sont de très bons outils pour évaluer les conséquences que peuvent avoir la migraine sur la qualité de vie des patients [21].

5.2) Impact économique

La migraine a également des conséquences sur le plan économique. En effet, elle engendre un coût pour la santé publique non négligeable. Il y a tout d'abord les coûts directs (les consultations médicales, les hospitalisations, les médicaments, etc...) mais aussi les coûts indirects (indemnités journalières en cas d'arrêt de travail, baisse de productivité, absentéisme...).

En France, la moyenne des dépenses annuelles de santé (ambulatoire et hospitalière) représente un surcoût de 349€ par patient, ce qui représente, au total, près de trois milliards d'euros. De plus, près de 20 millions de journées de travail sont perdus à cause de cette pathologie [22 – 23].

6) Les complications de la migraine

6.1) L'état de mal migraineux et la migraine chronique

L'état de mal migraineux est défini par des céphalées qui durent plus de 72h. Ces céphalées peuvent être espacées par des moments sans douleurs (d'environ 4 heures). Ces migraines peuvent s'étaler sur une durée supérieure à une semaine. La cause de ce mal migraineux est souvent un abus de médicaments, spécifiques ou non, de la crise de la migraine [24 – 25].

Selon l'IHS, une migraine chronique correspond à une fréquence de migraines égale ou supérieure à 15 jours par mois sur une période d'au moins 3 mois. La migraine chronique est souvent accompagnée de symptômes migraineux tels que des nausées ou des photophobies.

Le plus souvent, ce sont les migraines sans aura qui deviennent des migraines chroniques [26].

6.2) L'infarctus migraineux

Un infarctus migraineux peut se manifester lorsque les symptômes de l'aura persistent pendant 7 jours ou plus. Cet infarctus est confirmé par imagerie (scanner, IRM) et serait dû à une baisse anormale et sévère du débit sanguin cérébral pendant la phase d'aura. L'infarctus se situerait donc généralement au niveau occipital.

Il touche plus particulièrement les femmes vers l'âge de 40 ans [27].

6.3) Maladies coronariennes

D'après des études, une femme migraineuse a plus de chance d'être touchée par une maladie coronarienne. En moyenne, elle a 65 à 70% de risque en plus de faire un angor, un infarctus du myocarde ou de décéder d'une maladie cardiaque par rapport aux femmes non migraineuses [28].

6.4) AVC ischémique

Une migraine dont les symptômes de l'aura perdurent pendant plus de 60 minutes peut être considérée comme étant un AVC ischémique, encore appelées AVC migraineux. Cet AVC sera confirmé par les lésions ischémiques observées par imagerie médicale. Une personne présentant des migraines avec aura aura 5 fois plus de risques de faire des migraines avec des signes évocateurs d'un AVC.

La migraine est une pathologie difficile à diagnostiquer et peut devenir très handicapante pour les patients. La prise en charge médicamenteuse est souvent nécessaire pour soulager ces personnes. Nous verrons, dans la partie suivante, les traitements allopathiques disponibles sur le marché.

Partie 2 : Les traitements allopathiques de la migraine

A l'heure actuelle, aucun traitement n'est disponible pour guérir la maladie migraineuse. Le traitement consistera à rendre supportable la maladie. On distinguera tout d'abord les traitements de la crise de migraine, qui sont pris lors de l'apparition d'une céphalée et les traitements de fond, qui consistent à réduire la fréquence, l'intensité et/ou la durée des migraines. Ces deux stratégies thérapeutiques peuvent être associées.

Remarque : Afin d'optimiser la prise en charge du patient migraineux, il est conseillé de tenir un agenda des crises pendant les 6 premiers mois de l'année (annexe 3). Cet agenda permettra aux médecins d'évaluer au mieux la sévérité de la maladie et ainsi orienter le traitement thérapeutique de façon optimal.

1) Les traitements de la crise

Dans les pays occidentaux, les médicaments de la crise de migraine sont utilisés par plus de 90% des patients migraineux. Il existe plusieurs options pour traiter ces crises mais aucune n'est idéale pour tous les patients. Le traitement sera différent pour chaque patient et se fera en fonction de l'intensité habituelle de la céphalée, la rapidité habituelle de l'augmentation de la douleur, des nausées, des vomissements, du degré d'invalidité, de la réponse du patient au traitement précédemment pris, des antécédents de récurrence du mal de tête et des contre-indications [29].

On distinguera deux types de traitements :

- Les traitements non spécifiques : les antalgiques non opioïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- Les traitements spécifiques : les dérivés de l'ergot et les « triptans ».

1.1) Les traitements non spécifiques

1.1.1) Le paracétamol

Le paracétamol est très largement utilisé et son efficacité a été démontrée par des essais cliniques. Cependant, il n'est généralement efficace que sur des crises d'intensité légère à modérée. Il peut être associé à un anti-émétique, tel que le Métopropramide, si les nausées sont importantes [29].

Le paracétamol agit principalement sur la COX-3 centrale et agit donc principalement sur la composante nociceptive et non sur la composante inflammatoire car il n'a pas ou peu d'action sur les COX 1 et 2 [30].

La posologie est de 1 gramme toutes les 6 heures sans dépasser 4 grammes par 24 heures. Le paracétamol est très bien toléré et présente peu d'effets indésirables. Attention toutefois à l'hépatotoxicité en cas de surdosage et chez les patients avec une atteinte hépatique.

1.1.2) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS vont bloquer les cyclo-oxygénases 1 et 2 et ainsi inhiber la synthèse de prostaglandines inflammatoires. On observera donc des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques [31].

Les AINS constituent un bon point de départ dans la prise en charge de la migraine aiguë. Nous trouvons parmi les AINS, les molécules suivantes : l'Ibuprofène, le Naproxène sodique, le Diclofénac potassique et l'Acide Acétylsalicylique (AAS).

Ils présentent tous des preuves d'efficacité établies par des essais cliniques. Leurs pharmacocinétiques sont différentes et leurs utilisations vont donc varier en fonction de chaque patient.

L'Ibuprofène et le Diclofénac potassique ont une bonne vitesse d'absorption et donc un potentiel d'action rapide. Bien qu'ils puissent interrompre une crise de migraine, leur demi-vie courte peut rendre nécessaire l'administration répétée de doses pour une même crise. Ils ont tous deux des formulations à absorption plus rapide et donc avec un délai d'action plus court. La forme solubilisée pour l'Ibuprofène et la forme en poudre pour le Diclofénac ont montré un meilleur taux de soulagement de la douleur par rapport aux comprimés standard.

Le Naproxène sodique a une absorption plus lente mais une demie-vie beaucoup plus longue.

L'AAS a une absorption rapide et une demie-vie intermédiaire. La forme effervescente présente une absorption plus rapide que les comprimés standard.

L'Ibuprofène est l'un des AINS les plus utilisés pour la migraine de part son faible coût, sa disponibilité et son efficacité relativement bonne. Dans une vaste étude croisée en double aveugle, le taux de soulagement au bout de 2 heures était de 60,2% pour l'Ibuprofène, de 52,5% pour l'AAS effervescent et de 30,6% pour le placebo.

Une association de paracétamol, d'AAS et de caféine s'est avéré plus efficace que n'importe lequel de ces composants seuls. La caféine semble contribuer de manière significative à l'analgésie lorsqu'elle est incluse dans des comprimés combinés [32].

Notons, que les AINS, sont contre-indiqués en cas d'ulcère digestif car ils augmentent le risque hémorragique. Pour la même raison, ils sont fortement déconseillés avec des traitements anti-coagulants ou anti-agrégants plaquettaires. Ils sont également contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatocellulaire, rénale et cardiaque sévère.

Les AINS sont également contre-indiqués à partir de la 24ème semaine d'aménorrhée [33].

Molécule	Tmax* (en heure)	Demie-vie (en heure)	Posologie usuelle	Dose maximale usuelle par 24h
Paracétamol	0,5 à 1	2	1000 mg / 6h	4000 mg
AAS comprimé	1 à 2	5 à 6	1000 mg / 6h	3000 mg
AAS effervescent	Environ 20 minutes	5 à 6	1000 mg / 6h	3000 mg
Ibuprofène	1 à 2	2	400 mg / 6h	1200 mg
Ibuprofène solubilisé	< 1	2	400 mg / 6h	1200 mg
Naproxène	2	14	550 mg / 12h	1100 mg
Diclofénac	< 1	2	50 mg / 6h	150 mg
Diclofénac poudre	Environ 15 minutes	2	50 mg / 6h	150 mg

Fig 11 : Tableau récapitulatif des traitements non spécifiques de la migraine aiguë [29]

1.1.3) Les Opiïdes

Les Opiïdes (Tramadol, Codéïne et autres Opiïdes forts) peuvent aboutir à un abus médicamenteux, voire un comportement addictif. Ces traitements peuvent même augmenter la sensation de nausée. Il est donc recommandé d'éviter leurs utilisations dans le traitement de la migraine [32].

1.2) Les traitements spécifiques

1.2.1) Les dérivés de l'ergot

Une seule spécialité reste commercialisée en France : la Dihydroergotamine (Diergo-spray®). Il s'agit d'un spray nasal dosé à 4 mG/mL.

La dihydroergotamine présente une bonne affinité pour divers sous-types des récepteurs sérotoninergiques et elle possède une activité agoniste au niveau des récepteurs 5-HT1D. Cette activité agoniste prévient l'inflammation neurogène et la stimulation des récepteurs nociceptifs qui en résulte [34].

Dans les faits, la majorité des dérivés de l'ergot ont été retirés du marché et ne sont que très rarement prescrits à cause de leurs nombreux effets indésirables. Le plus grave étant l'ergotisme qui se produit en cas de surdosage. L'ergotisme peut évoluer vers une ischémie douloureuse et finir par une nécrose et une gangrène.

La dihydroergotamine peut éventuellement constituer une option thérapeutique pour les patients qui ne répondent pas aux traitements les plus couramment utilisés, y compris les Triptans [29].

1.2.2) Les « Triptans »

Il existe 7 triptans ayant l'AMM dans le traitement de la migraine : l'Almotriptan, l'Elétriptan, le Frovatriptan, le Naratriptan, le Rizatriptan, le Sumatriptan et le Zolmitriptan.

Les Triptans sont une famille de molécules agissant comme agoniste sérotoninergique. Lors d'une crise de migraine, on observe une vasodilatation des vaisseaux intracrâniens. Les Triptans vont agir, au niveau post-synaptique sur le récepteur 5HT1B de la sérotonine, et entraîner une vasoconstriction des vaisseaux empêchant ainsi la crise de se développer.

Les Triptans agissent également, au niveau pré-synaptique, sur le récepteur 5HT1D et inhibent la libération de neuropeptides inflammatoires et algogènes. De plus, ils améliorent les symptômes associés tels que les troubles digestifs et la photophobie. Ils n'agissent cependant pas sur l'aura migraineuse et pourraient même accentuer la vasoconstriction observée pendant cette phase. Il est donc conseillé de prendre le « triptan » au début de la céphalée mais pas pendant la phase d'aura [32].

Ces molécules constituent la référence du traitement de crise de la migraine mais ne sont pas dépourvues d'effets indésirables. Toutefois, ils sont généralement mineurs et transitoires (vertiges, somnolence, nausées, fatigue). On peut également observer un « syndrome des triptans » au cours duquel ces derniers provoquent un effet de pesanteur au niveau de la tête, du thorax et du cou. On observe également des bouffées de chaleur et une élévation de la tension artérielle.

Des récepteurs se trouvant également au niveau du cœur peuvent entraîner une vasoconstriction. Les Triptans sont donc contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, de pathologie vasculaire périphérique, d'AVC, d'hypertension artérielle modérée à sévère ou en cas d'hypertension non contrôlée.

Les Triptans sont également contre-indiqués avec les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) ainsi que les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (les antifongiques azolés, les macrolides et les inhibiteurs des protéases) [35].

Molécule	Cmax (en heures)	Demie-vie (en heures)	Posologie usuelle	Dose maximale usuelle par 24 heures
Almotriptan	1 à 3	3 à 4	12,5 mg / 2h	25 mg
Eletriptan	1 à 2	3,8	40 mg / 2h	80 mg
Frovatriptan	2 à 4	26	2,5 mg / 4h	5 mg
Naratriptan	2 à 3	5 à 8	2,5 mg / 4h	5 mg
Rizatriptan	1,5	2 à 3	10 mg / 2h	20 mg
Sumatriptan (spray nasal)	1 à 1,5	2	20 mg / 2h	40 mg
Sumatriptan (comprimé)	2,5	2	50 mg / 2h	200 mg
Zolmitriptan	2	2,5 à 3	2,5 mg / 2h	10 mg

Fig 12 : Tableau récapitulatif des différents Triptans [29]

1.3) Stratégie thérapeutique

Tout d'abord, il est important de tenir un agenda des crises (Annexe 3) afin de pouvoir évaluer les besoins de chaque patient. Le but est de les traiter au mieux et de repérer une potentielle utilisation abusive des médicaments qui pourrait entraîner des céphalées chroniques par abus de médicaments. Un agenda de crise doit comprendre :

- La durée de la crise ;
- L'intensité de la crise (légère, modérée, sévère) ;
- Le ou les facteur(s) déclenchant(s) ;
- Le ou les médicament(s) utilisé(s) (nom et dosage).
- La récurrence : c'est la réapparition de la douleurs dans les 24 heures après un soulagement initial.

De plus, il est recommandé de prendre le traitement le plus précocement possible, sauf pour les Triptans. Pour ces derniers, il est préférable d'attendre l'apparition de la céphalée lors d'une crise de migraine avec aura. Notons qu'un patient non répondeur à un Triptan peut répondre à un autre. Il est également recommandé de tester un traitement sur 3 crises minimum (si sa tolérance le permet) avant de conclure à son inefficacité [32].

Ensuite, lors de la première consultation, le médecin posera certaines questions aux patients par rapport à son traitement actuel et sur le soulagement que celui-ci lui apporte.

Les questions sont les suivantes :

- Êtes-vous soulagé de manière significative 2 heures après la prise du médicament ?
- Tolérez-vous bien ce médicament ?
- Utilisez-vous une seule prise de ce médicament pour soulager la crise ?
- La prise de ce médicament vous permet-elle une reprise normale et rapide de vos activités ?

Si le patient répond « oui » aux 4 questions, il est recommandé de garder le traitement actuel.

Si le patient répond « non » à au moins une question, il est recommandé de prescrire un AINS et un Triptan. Trois protocoles de prises peuvent être mise en place et seront évalués sur 3 crises différentes :

1. L'AINS est pris d'emblée et si la douleur n'est pas soulagée au bout de 2 heures, le Triptan pourra être pris. Si l'AINS n'est pas efficace ou mal toléré sur au moins 2 des 3 crises, le Triptan sera utilisé en 1^{er} intention.
2. Le Triptan est prit en 1^{er} intention. Si le Triptan n'est pas efficace sur au moins 2 des 3 crises et bien toléré, il faudra vérifier que le patient a bien pris précocement le Triptan (dans l'heure de survenue de la céphalée). Si le patient ne prenait pas le Triptan précocement, il devra réessayer le traitement sur 3 crises en prenant le médicament dès le début de la céphalée. Si le patient prenait bien le traitement précocement ou si le médicament était mal toléré, il faudra changer de Triptan.

3. Si le Triptan est inefficace sur au moins 2 crises sur 3, une association d'AINS et de Triptan sera mise en place en prise simultanée [32].

L'association de Sumatriptan et de Naproxène procure un meilleur taux de soulagement que le Sumatriptan seul (65% contre 55%). De plus, le soulagement de la douleur pendant 24 heures est observé dans 46% des cas contre 29% pour le Sumatriptan seul et 25% pour le Naproxène seul.

L'association de Frovatriptan et de Dexkétoprofène (un AINS avec une demi-vie courte) a entraîné un taux de soulagement plus élevé qu'avec le Frovatriptan seul (51% contre 29%).

La combinaison d'un AINS avec un Triptan semble donc être une bonne stratégie lorsque les patients ne répondent pas au Triptan en monothérapie. Cependant, la plupart des preuves n'ont été obtenues qu'à partir d'études utilisant une association de Sumatriptan et de Naproxène [29].

D'une manière générale, voici la stratégie thérapeutique à adopter pour traiter la migraine aiguë (fig. 13) :

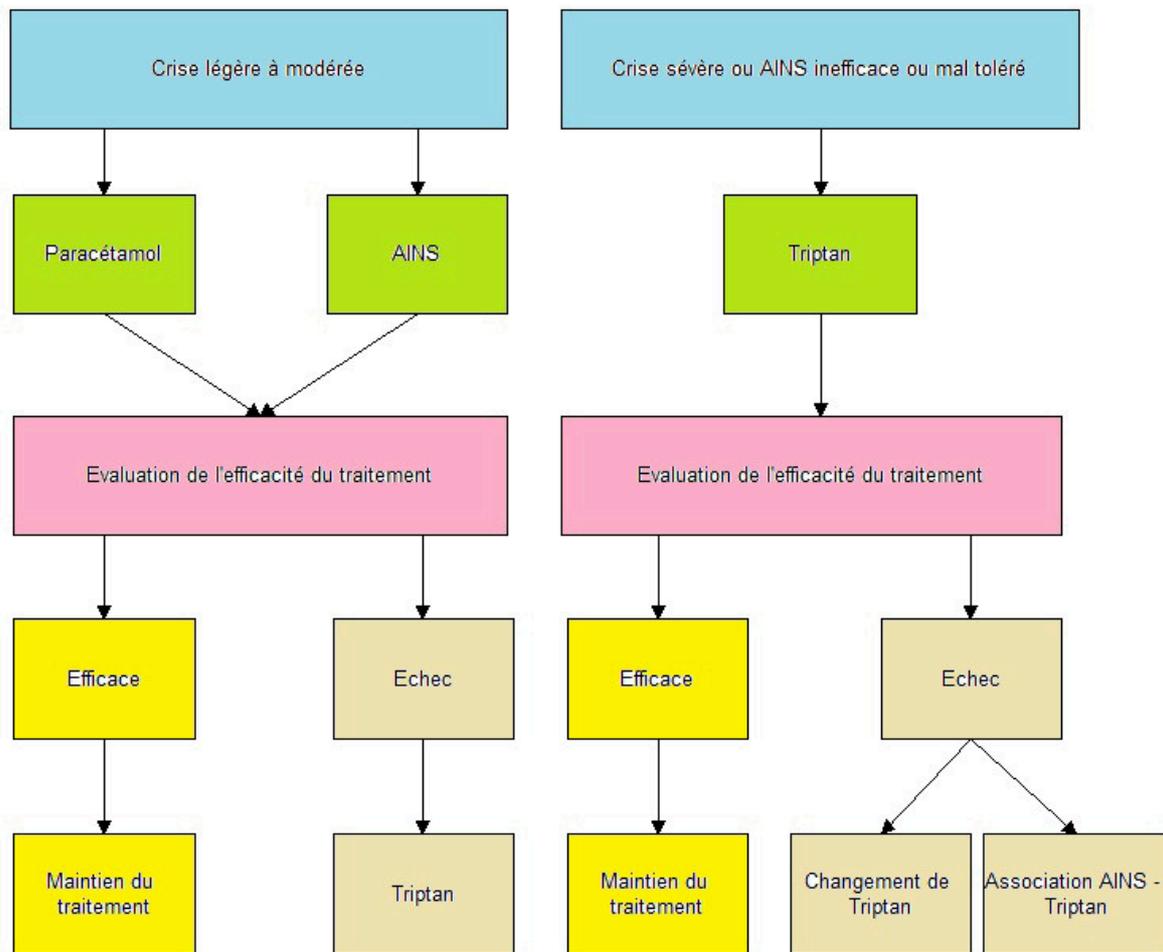


Fig 13 : Arbre décisionnel pour le traitement aiguë de la migraine

Remarque : La prise régulière d'antalgique peut conduire à une migraine chronique quotidienne. Cette pathologie est causée par un abus médicamenteux et conduit à un trouble auto-entretenu. Lorsque le patient prend un antalgique (Paracétamol, AINS ou encore un opioïde) plus de 15 jours par mois depuis plus de 3 mois ou un Triptan plus de 10 jours par mois, il court un risque accru de céphalée par abus de médicaments. Le sevrage doit tenir compte de l'état psychologique du patient et est basé sur l'arrêt progressif de la prise de médicaments [36].

2) Les traitements de fond

Environ 38% des patients migraineux devraient bénéficier d'un traitement préventif pour soulager ses migraines. Malheureusement, seuls 3 à 13% des patients migraineux bénéficient d'un traitement préventif [37].

2.1) Stratégie thérapeutique du traitement de fond

2.1.1) Quand mettre en place un traitement de fond ? [38]

Un traitement de fond est utilisé à titre préventif et a pour but de diminuer la fréquence, la gravité ou la durée des crises de migraine. Il peut aussi améliorer la réponse à un traitement de crise en augmentant son efficacité ou en diminuant son nombre de prise. Il peut également permettre de réduire l'invalidité causée par la maladie migraineuse.

Un traitement prophylactique peut être instauré lorsque :

- Les crises de migraines récurrentes interfèrent de manière significative avec la qualité de vie et la routine quotidienne du patient malgré la bonne gestion d'un traitement de crise ;
- Un patient a 4 crises ou plus par mois ou 8 jours ou plus de maux de tête par mois, en raison du risque de migraine chronique ;
- Les médicaments de crises sont contre-indiqués, mal tolérés ou sur-utilisés ;
- Le patient le souhaite afin d'avoir le moins de crise possible ;
- Il y a présence de certaines affections liées à la migraine (migraine hémiplegique, migraine avec aura, symptômes de l'aura trop fréquents, prolongés ou inconfortables ou encore en cas de risques d'infarctus migraineux).

L'instauration d'un traitement de fond devra aussi prendre en compte les comorbidités*. Les affections qui surviennent chez les patients migraineux avec une prévalence supérieure à la normale incluent les AVC, l'angor, le foramen ovale perméable*, l'épilepsie et certains troubles psychiatriques comme la dépression, l'anxiété et des crises de paniques.

Un traitement de fond est jugé efficace s'il réduit la fréquence des crises de migraines ou s'il

réduit le nombre de jours de céphalées d'au moins 50% sur 3 mois. A noter que la baisse de durée et de gravité des maux de tête sont également des critères importants à prendre en compte. La diminution de prise de médicament de crise est aussi un facteur à ne pas négliger.

Remarque : L'essai d'un médicament préventif peut prendre 2 à 6 mois avant que la réponse au traitement ne soit optimale. Il est donc important de poursuivre le traitement même si la réponse initiale est considérée comme « partielle », c'est à dire en l'absence d'une réduction de 50% de la fréquence des maux de tête dans les 3 mois.

2.1.2) Comment débiter un traitement de fond ?[38]

Pour qu'un traitement préventif ait une plus grande chance de succès, plusieurs principes doivent être suivis :

- Commencer le traitement avec des médicaments ayant un haut degré de preuves d'efficacité ;
- Commencer le traitement à de faibles doses et les augmenter progressivement jusqu'à l'apparition des effets thérapeutiques, que la posologie maximale soit atteinte ou que les effets indésirables deviennent intolérables ;
- Prendre en compte la comorbidité et les pathologies associées dans le choix du médicament ;
- Donner à chaque traitement un délai d'action suffisant pour atteindre la réponse maximale du traitement ;
- Fixer des objectifs réalistes : le succès est défini quand on observe une réduction de la fréquence des crises, une réduction significative de la durée et de l'intensité des céphalées ou une amélioration de la réponse aux médicaments en phase aiguë ;
- Bien informer la femme en âge de procréer quant aux risques possibles, et éviter, si possible, les médicaments préventifs en cas de projet de grossesse et lors d'une grossesse ;

- Pour améliorer l'observance, bien informer le patient sur la raison de la mise en place du traitement de fond ainsi que les modalités de prises.
- Il est important d'informer le patient des effets indésirables probables attendus. La plupart d'entre eux s'estompent spontanément et sont doses-dépendants. Le patient devrait donc être encouragé à essayer de supporter ces effets indésirables précoces qui peuvent survenir en début de traitement.

Il est recommandé de commencer un traitement préventif en monothérapie mais elle ne donne souvent pas l'effet thérapeutique souhaité et il peut être nécessaire d'associer plusieurs médicaments.

Il est tentant de tirer parti d'une maladie concomitante ou coexistante pour traiter les deux troubles en même temps (par exemple les anti-dépresseurs tricycliques sont utilisés comme anti-dépresseur mais peuvent également être utilisés dans le traitement de fond de la migraine). Cette stratégie est pourtant limitée : donner un seul médicament peut ne pas traiter les deux pathologies de façon optimale. Bien que l'une des affections puisse être traitée de manière adéquate, la deuxième maladie peut nécessiter une dose plus élevée ou plus faible et, par conséquent, il existe un risque que la deuxième maladie ne soit pas traitée convenablement. Toutefois, cette option reste possible dans certains cas ; par exemple, pour traiter la migraine et l'épilepsie, le Topiramate sera adapté.

Beaucoup de critères entrent donc en jeu dans le choix d'un traitement préventif et ces critères sont à adapter à chaque patient.

2.1.3) Comment et quand arrêter un traitement de fond ? [38]

Le traitement préventif de la migraine doit être arrêté lorsque :

- Le patient développe des effets indésirables intolérables ou une réaction grave au médicament ;
- Le médicament ne montre aucune efficacité, même partielle, après 2 mois de traitement et que la céphalée par abus de médicament a été exclue ;

- Le patient a montré un bénéfice significatif. Si les maux de tête sont bien contrôlés pendant au moins 6 à 12 mois, il devra diminuer progressivement les doses et, si possible, arrêter le traitement.

En règle générale, un traitement préventif est recommandé pendant 6 à 12 mois. Ensuite, l'arrêt d'un traitement de fond se fera en diminuant les doses très progressivement jusqu'à l'arrêt total.

Remarque : Il est important d'informer le patient qu'un risque de rechute est possible après l'arrêt du traitement de fond. Les patients doivent donc surveiller si la fréquence de leurs crises de migraine augmente après l'arrêt du traitement. Les facteurs augmentant le risque de rechute ou de rémission prolongés sont inconnus.

2.2) Médicaments du traitement de fond

Plusieurs classes pharmacologiques sont utilisées dans le traitement de fond de la migraine :

- Les β -bloquants ;
- Les anti-dépresseurs ;
- Les antagonistes calciques ;
- Les anti-épileptiques.

2.2.1) Les β -bloquants

Les β -bloquants sont particulièrement adaptés aux patients souffrant de migraines et d'hypertension artérielle, d'angor ou de cardiopathie ischémique [37]. C'est la classe de médicament la plus largement utilisée et les β -bloquants sont efficaces à environ 50% dans la réduction de 50% de la fréquence des crises [38]. Un délai pouvant aller jusqu'à 12 semaines à une dose optimale peut être nécessaire pour qu'une efficacité thérapeutique soit perçue [39].

Parmi les β -bloquants utilisés dans le traitement de fond de la migraine, on retrouve les molécules suivantes :

- le Métoprolol (Seloken®), le Propranolol (Avlocardyl®), l'Aténolol (Ténormine®), le Nadolol (Corgard®), le Nébivolol (Nébilox® et Témérit®), le Timolol (Timacor®), le Bisoprolol (Cardensiel®), le Pindolol (Visken®) et l'acébutolol (Sectral®).

Les β -bloquants bloquent les récepteurs noradrénergiques, réduisent la synthèse et la libération de noradrénaline, inhibent les récepteurs β -adrénergiques centraux et réduisent le tonus adrénergique global [39]. Les β -bloquants agissent donc en diminuant la pression artérielle systémique par vasodilatation et ont un effet stabilisateur de membrane.

Tous ces β -bloquants n'ont pas le même degré de preuves de leurs efficacités :

- Le Propranolol, le Métoprolol et le Timolol ont démontré leurs efficacités dans de nombreux essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo (60 essais pour le Propranolol, 4 pour Métoprolol et 3 pour le Timolol) ;
- L'Aténolol et le Nadolol disposent de preuves suffisantes pour confirmer leurs efficacités ;
- Une étude a prouvé que le Nébivolol est potentiellement efficace ;
- Il n'y a pas assez d'études pour déterminer l'efficacité du Bisoprolol et du Pindolol ;
- L'acébutolol n'est pas considéré comme efficace pour la prévention de la migraine [37].

Les contre-indications aux traitements comprennent l'asthme et les affections pulmonaires obstructives chroniques, les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire* et les maladies vasculaires périphériques [38].

Les effets secondaires courants sont la fatigue, les nausées, les étourdissements et un risque plus élevé de dépression [39].

Remarque : il existe une interaction entre le Propranolol et le Rizatriptan : la concentration de Rizatriptan est augmentée. Il faudra laisser un intervalle d'au moins deux heures entre la prise de Rizatriptan et la prise de Propranolol. De plus, la dose de Rizatriptan ne devra pas dépasser 5 mg [40].

Molécule	Dose journalière (en mg)	Commentaire
Propranolol	40 à 240	En 2 à 3 prises ou une seule prise en libération prolongée (LP)
Métoprolol	100 à 200	En 2 prises ou 1 prise en libération prolongée
Timolol	20 à 60	En 2 prises. Demi-vie courte
Aténolol	50 à 200	En 1 à 2 prise (s). Moins d'effets secondaires que le Propranolol
Nadolol	20 à 160	En 1 prise. Demi-vie longue. Moins d'effets secondaires que le Propranolol

Fig 14 : Doses recommandées des β -bloquants dans le traitement préventif de la migraine [38]

2.2.2) Les anti-dépresseurs

Les anti-dépresseurs sont constitués de plusieurs classes de médicaments avec des mécanismes d'action différents et qui sont encore incertains. La réponse au traitement survient en général en 4 semaines (ce qui est beaucoup plus rapide que les effets anti-dépresseurs) [39].

Les anti-dépresseurs cliniquement efficaces sont les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ainsi que les antagonistes de la sérotonine [38].

- Les anti-dépresseurs tricycliques

L'Amitriptyline est le seul anti-dépresseur tricyclique dont l'efficacité est prouvée (par 12 essais cliniques) [37]. Il diminue la recapture pré-synaptique de la noradrénaline et de la sérotonine [39].

Le traitement devra être commencé avec des doses faibles et seront augmentées progressivement. La prise se fera au coucher à cause de l'effet sédatif du médicament dû à la composante histaminergique de la molécule [38].

Bien que l'efficacité de l'Amitriptyline soit prouvée et qu'il représente une bonne option pour les patients souffrant également de dépression ou d'insomnie, l'incidence élevée des effets indésirables fait que la molécule n'est utilisée qu'en deuxième intention [37].

Les effets indésirables sont les suivants : des effets anti-cholinergiques (bouche sèche, goût métallique, détresse épigastrique, constipation, vertige, confusion mentale, tachycardie, palpitations, vision floue et rétention urinaire), une prise de poids, une hypotension orthostatique, un allongement de l'intervalle QT, une diminution du seuil convulsif et une sédation [26]. De plus, l'Amitriptyline est contre-indiqué avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), en cas de risque de glaucome à angle fermé, en cas de risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques et en cas d'infarctus du myocarde récent [40].

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine et de noradrénaline

La Venlafaxine (Effexor®) est considérée comme probablement efficace sur la base de deux essais cliniques. Elle a entraîné une diminution significative du nombre de crises par mois, ainsi qu'une diminution de la durée et de la gravité des crises. De plus, c'est une bonne option en cas de dépression ou d'anxiété.

Une étude comparant la Venlafaxine à l'Amitriptyline a conclu qu'il n'y avait pas de différence significative d'efficacité entre les deux molécules [37].

Les effets indésirables fréquents sont une insomnie, des étourdissements, des troubles de l'accommodation visuelle ainsi qu'une mydriase, une perte d'appétit, une baisse de la libido, une envie fréquente d'uriner et une augmentation du taux de cholestérol. A noter qu'ils sont contre-indiqués avec les IMAO à cause du risque de syndrome sérotoninergique [40].

La Clomipramine et la Sertraline se sont montrées inefficaces dans les essais contrôlés par placebo [38].

Des études sur la Fluoxétine ont montré des résultats contradictoires. Son utilisation n'est donc pas recommandée [37].

Molécule	Dose journalière (en mg)	Commentaire
Amitriptyline	25 à 150	Débuter à 10 mg au coucher
Venlafaxine	150	Débuter à 37,5 mg au réveil

Fig 15 : Doses recommandées des anti-dépresseurs dans le traitement préventif de la migraine [37]

2.2.3) Les anti-épileptiques

Les médicaments anti-épileptiques sont de plus en plus recommandés pour le traitement préventif de la migraine en raison du nombre croissant d'essais cliniques contrôlés par placebo fiables.

- L'Acide Valproïque ou Divalproate de sodium (Dépakote®) et le Valproate de sodium (Depakine®)

Le Valproate de sodium agit en réduisant l'inflammation neurogène via les récepteurs GABA (Acide Gamma-Aminobutyrique). Rappelons que le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur [39]. Ces médicaments représentent une bonne option pour les patients souffrant d'épilepsie ou de troubles bipolaires [37].

Dix études cliniques ont démontré l'efficacité de l'acide valproïque et du divalproate de sodium. La forme LP du valproate de sodium a également montré une réduction moyenne statistiquement plus importante du taux de céphalée par rapport au placebo [37]. Les différentes études montrent un taux de réponse positif allant de 43 à 48% avec des doses allant de 500 à 1500 mg par jour [38].

Dans la plupart des essais, les patients n'ont pas signalé d'effets indésirables plus importants que le groupe placebo sur une courte période. Cependant, quelques effets indésirables sont à noter comme une prise de poids lors d'une utilisation prolongé du médicament. Les nausées,

les vomissements, les troubles gastro-intestinaux et une somnolence sont les effets indésirables les plus fréquents mais leur incidence diminue avec le temps. Des tremblements et une alopécie peuvent aussi faire leur apparition ultérieurement. Une surveillance est souhaitée lors de l'utilisation de ces traitements à cause du risque de pancréatite, d'insuffisance hépatique, de tératogénicité, de thrombocytopénie et autres troubles de la numération de la formule sanguine.

Ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'antécédents de maladies hépatiques ou de pancréatites, de thrombocytopénie et en cas de troubles de la coagulation. Ils sont également contre-indiqués pendant la grossesse. D'une manière générale, ces molécules devront être utilisées avec une extrême prudence chez les femmes en âge de procréer [38].

- Le Topiramate (Epitomax®)

La Topiramate bloque les canaux calciques et sodiques. Ils inhibent également les récepteurs glutamatergiques excitateurs et augmentent l'activité inhibitrice du GABA [39].

Dix-sept essais ont démontré l'efficacité du Topiramate dans le traitement de fond de la migraine. D'après les études, le Topiramate est 2 fois plus efficace dans la réduction de la fréquence de 50% des maux de tête par rapport au placebo. Son efficacité est égale au Propranolol et à l'Amitriptyline [37].

La paresthésie est l'effet indésirable le plus courant. Les autres effets secondaires fréquents sont des difficultés de concentration et de mémoire, des problèmes de langages, une fatigue, une perte d'appétit, des nausées, des diarrhées, un risque 2 à 4 fois plus élevé de développer des calculs rénaux qu'une personne sans traitement (l'incidence est de 1,5%) et des douleurs abdominales. Lors des essais cliniques, le poids corporel a été réduit en moyenne de 2,3% dans le groupe recevant 50 mg de Topiramate, 3,2% dans le groupe recevant 100 mg et de 3,8% dans le groupe recevant 200 mg.

En 2011, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a signalé un risque accru de développement de fente labiale chez les nourrissons nés de femmes traitées par le Topiramate pendant la grossesse. Il existe donc un risque d'anomalie fœtale chez l'Homme lors de l'utilisation de Topiramate. De plus, l'utilisation de doses supérieures à 200 mg de Topiramate peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux œstroprogestatifs [38].

- Autres anti-épileptiques

La Carbamazépine (Tegretol®) est considérée comme potentiellement efficace mais il existe peu de preuves de son efficacité.

La Gabapentine (Neurontin®) a été comparée au placebo. Les résultats ont montré qu'il n'y avait aucune différence dans la fréquence des céphalées ou qu'il y avait une différence minime. En raison de ces résultats mitigés, l'utilisation de Gabapentine n'est pas recommandée.

Sur la base des études disponibles, l'Oxcarbazépine (Trileptal®) est classé comme potentiellement inefficace et la Lamotrigine (Lamictal®) est considérée comme inefficace [37].

Molécule	Dose journalière (en mg)	Commentaire
Acide Valproïque / Divalproate de sodium	500 à 2000	Débuter avec 250 à 500 mg
Topiramate	50 à 200	Débuter par 15 à 25 mg au coucher et augmenter par pallier de 25 mg par semaine jusqu'à atteindre 50 à 100 mg. Augmenter davantage si nécessaire
Carbamazépine	600 à 1200	En 3 prises

Fig 16 : Doses recommandées des anti-épileptiques dans le traitement préventif de la migraine [38]

2.2.4) Les inhibiteurs calciques

La qualité des preuves concernant les inhibiteurs calciques dans la prévention de la migraine est faible.

La Nicardipine (Loxen®) est classée comme pouvant être efficace [37].

La Flunarizine (Sibélium®) est un inhibiteur calcique et entraîne une inhibition des vasospasmes vasculaires produits par les neuropeptides libérés au niveau du système trigémino-vasculaire.

Le traitement sera de six mois maximum car une utilisation au long cours peut entraîner une dépression et un syndrome extra-pyramidal (maladie de Parkinson). Ce médicament est donc contre-indiqué dans ces deux derniers cas. On peut également observer une prise de poids lors de la prise du traitement.

Si le traitement n'est pas jugé efficace au bout de deux mois, il sera arrêté [40 - 41].

Le Vérapamil (Isoptine®) et la Nimodipine (Nimotop®) étaient à l'origine considérés comme efficaces mais suite à une réévaluation des essais antérieurs, les preuves de leurs efficacités sont jugées insuffisantes.

Les données sur la Nifédipine (Adalate®) sont inadéquates et contradictoires [37].

Molécule	Dose journalière (en mg)	Commentaire
Vérapamil	120 à 480	Débuter à 80 mg 2 ou 3 fois / jour Prise en 1 ou 2 fois / jour avec la forme LP
flunarizine	5 à 10	Prise au coucher à cause des effets de sommolences

Fig 17 : Doses recommandées des inhibiteurs calciques dans le traitement préventif de la migraine [38]

2.2.5) *Les autres traitements*

D'autres traitements moins courants ou avec moins d'essais cliniques prouvant leurs efficacités que ceux vu précédemment peuvent également être utilisés.

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Les « Sartans »)

Trois études ont évalué l'efficacité du Lisinopril (Zestril®) et l'une d'elle a démontré que les patients prenant du Lisinopril (Zestril®) rapportaient moins de jours de migraines que ceux prenant un placebo (14,5 jours contre 18,5 jours) [37].

Deux études ont montré que le Candésartan (Atacand®) étaient plus efficace que le placebo. Dans la première étude, sur une période de 12 semaines, le nombre moyen de jours avec des maux de tête était de 18,5 avec un placebo contre 13,6 avec le Candésartan. Dans l'autre étude comparant le Candésartan 16 mg au Propranolol 160 mg, la proportion de répondeurs aux traitements étaient significativement plus élevée sous Candésartan (43%) et Propranolol [40%] que pour le placebo (23%) [38].

Une étude portant sur le Telmisartan 80 mg n'a pas montré de différence significative par rapport au placebo [38].

Le Lisinopril et le Candésartan sont probablement efficaces et le Telmisartan est probablement inefficace pour la prévention de la migraine [37].

- Les AINS et Les Triptans

Bien que ces deux classes thérapeutiques soient utilisées dans le traitement de la crise de la migraine, ils peuvent être utiles en prévention des migraines liées aux menstruations.

L'AINS doit être commencé quelques jours avant le début du cycle et être continué pendant les premiers jours [39].

Le Frovatriptan, le Naratriptan et le Zolmitriptan ont tous démontré une efficacité bien que le Frovatriptan possède les preuves les plus solides. Dans une étude sur le Frovatriptan, les patientes ayant reçu le médicament ont présenté une fréquence moindre de céphalées menstruelles sur une période de 6 jours par rapport au placebo (52% avec 2,5 mg par jour, 41% avec 2,5 mg deux fois par jour et 61% avec le placebo) [37].

- La pétaélite

C'est une plante herbacée de la famille des Astéracées. Elle est originaire d'Europe, d'Afrique ou du Moyen-Orient. La pétaélite et l'isopétaélite sont les principaux composants de la plante et ils inhibent la synthèse des leucotriènes et diminuent la concentration intracellulaire de calcium ce qui explique son action anti-inflammatoire et antispasmodique [42].

Elle est efficace pour le traitement prophylactique des migraines à des doses allant de 50 à 75 mg deux fois par jour. Les effets indésirables les plus courants sont des troubles gastro-intestinaux et des éructations. Dans de plus rares cas, une hépatotoxicité peut survenir. Bien que ce produit ne soit pas utilisé aux États-Unis à cause de préoccupations graves en matière d'innocuité du pétaélite, la société canadienne des céphalées recommande encore son utilisation. Notons toutefois que seuls les produits ayant passé avec succès les inspections de santé fédérales sont utilisés [37].

- Les anticorps peptidiques liés au gène de la calcitonine (CGRP ou Calcitonin Gene-related peptide)

Ce sont des anticorps monoclonaux qui se lient au récepteur peptidique lié au gène de la calcitonine. Le CGRP est un vasodilatateur puissant et un neurotransmetteur important dans le système trigémino-vasculaire. Il est libéré pendant les crises de migraine et inhibé après le soulagement de la douleur avec les triptans. Perfusé par voie systémique, il déclenche une crise de migraine.

De part la grande spécificité de ces anti-corps sur la cible, aucune toxicité systémique ou non

ciblée n'est prévue d'après les premières études de 2015 [38].

Les anticorps monoclonaux représentent une toute nouvelle approche en matière de prise en charge de la migraine. L'Erenumab (Aimovig®) est le premier anticorps monoclonal à avoir été approuvé par la US Food and Drug Administration en mai 2018. Dans une étude de six mois, l'injection de l'Erenumab sous-cutanée à des doses allant de 70 à 140 mg / mois, a réduit le nombre de jours de migraine moyen de 3,2 à 3,7 jours contre 1,8 jours pour le placebo (Sur la base de 8,3 jours de céphalée par mois). La douleur au point d'injection et une constipation sont les effets indésirables les plus fréquents rencontrés lors de l'étude. D'autres études sont cependant nécessaires pour déterminer son efficacité à long terme et ses effets indésirables.

Deux autres anticorps monoclonaux, le Fremanezumab-vfrm (Ajovy®) et le Galcanezumab-glnm (Emgality®) sont approuvés pour la prévention de la migraine [37].

- Autres

La riboflavine à 400 mg par jour et la grande camomille (*Tanacetum parthenium*) pour des doses de 50 à 300 mg par jour sont efficaces mais possèdent un faible degré de preuve.

La Coenzyme Q10 à 100 mg 3 fois par jour et le citrate de magnésium à 600 mg par jour sont probablement efficaces [37].

2.3) Stratégie thérapeutique

En résumé, voici les traitements prophylactiques de la migraine en fonction de leur degré de preuves d'efficacité d'après l'American Academy of Neurology (AAN) dont la réévaluation a été faite en juin 2015.

Niveau d'efficacité	Classes thérapeutiques et médicaments
Niveau A (efficacité établie avec un degré de preuves fortes)	- <u>Anti-épileptiques</u> : Le Valproate et ses dérivés, le Topiramate. - <u>β-bloquants</u> : Le Propranolol, le Métoprolol et le Timolol. - <u>Triptans</u> : Le Frovatriptan dans les migraines liées aux menstruations.
Niveau B (probablement efficace)	- <u>Anti-dépresseurs</u> : L'Amitriptyline et la Vanlafaxine. - <u>β-bloquants</u> : L'Aténolol et le Nadolol. - <u>Triptans</u> : Le Zolmitriptan et le Naratriptan dans les migraines liées aux menstruations.
Niveau C (peut-être efficace avec un degré de preuves faibles)	- <u>Sartan</u> : Le Candésartan. - <u>IEC</u> : Le Lisinopril. - <u>Anti-épileptique</u> : Le Carbamazépine. - <u>β-bloquants</u> : Le Nébivolol et le Pindolol.
Inefficace	- Le Telmisartan, la Clomipramine, la Lamotrigine, l'Oxcarbazépine, l'Acébutolol, le Clonazépam.

Fig 18 : Traitements pharmacologiques utilisés de manière préventive dans la migraine [43]

Le choix du traitement de fond se fera en fonction de chaque patient et des comorbidités. Bien sûr, les médicaments avec un haut degré de preuves d'efficacité seront à privilégier.

Voilà les recommandations à suivre en fonction du contexte clinique d'après la Société Canadienne des maux de tête :

- Stratégie initiale (pour les patient n'ayant jamais bénéficié d'une prophylaxie) :
 - Stratégie des β-bloquants : propranolol, nadolol, métoprolol ;
 - Stratégie tricyclique : amitriptyline.
- Stratégie avec de faibles effets secondaires :
 - candésartan, lisinopril ;
 - à base de produits naturels : citrate de magnésium, riboflavine, pétaélite, coenzyme Q10.
- Stratégies en fonction des comorbidités :

- En cas de surpoids : topiramate ;
- En cas d'hypertension : propranolol, nadolol, métoprolol, candésartan, lisinopril ;
- En cas de dépression / anxiété : amitriptyline, venlafaxine.
- Stratégie en monothérapie : topiramate, valproate et dérivés, flunarizine.
- Stratégie pour le patient réfractaire : utilisation concomitante de deux médicaments.
- Stratégie en cas de grossesse : Éviter les médicaments si possible. Sinon le magnésium, le propranolol, le métoprolol et l'amitriptyline sont considérés comme des options relativement sûres.
- Stratégie pendant l'allaitement : Éviter les médicaments si possible. Sinon, la magnésium, l'amitriptyline et le propranolol sont considérés comme compatibles [44 - 45].

3) Les règles hygiéno-diététiques [45]

Le style de vie peut influencer la fréquence des migraines. Bien qu'une partie de la littérature sur les facteurs déclenchant de la migraine et les conséquences du mode de vie sur la migraine manque de rigueur scientifique, ces deux facteurs restent un aspect important du traitement prophylactique. Voici quelques recommandations basées sur l'observation et la perception des patients afin de réduire la survenue de crises :

Manger à des heures régulières	Ne pas sauter de repas pour éviter les hypoglycémies.
	S'accorder du temps pour manger.
	Manger des repas équilibrés. Prendre une trop grande quantité de sucre (surtout avec un index glycémique élevé) peut entraîner une augmentation et une diminution rapide de la glycémie.
	Boire beaucoup d'eau afin d'éviter une déshydratation (1,5 à 2 litres d'eau par jour).
Avoir un bon rythme de sommeil	Se coucher et se lever à heure régulière.
	Ne pas dormir trop le week-end et trop peu la semaine.
	Dormir moins de 7h sera probablement insuffisant.
Éviter le stress	Faire de la relaxation.
	Envisager éventuellement de consulter un psychologue ou autre professionnel de santé pour apprendre à gérer le stress.
Limiter la caféine	Trop de caféine peut engendrer des crises et perturber le sommeil.
	Un arrêt brutal de la consommation de caféine peut déclencher des migraines.
Faire de l'exercice régulièrement	Faire de l'exercice modérément 3 à 5 fois par semaine pour réduire le stress et rester en forme.
	Privilégier un effort régulier et progressif.

Remarque : Malgré le peu de preuves, un certain type de régime appelé le régime cétogène pourrait limiter le nombre de crises de migraines. Ce régime consiste à limiter drastiquement l'apport en glucide et le remplacer par des lipides car les sucres peuvent entraîner des migraines à cause de leur effet inflammatoire. Ce type de régime a pour but de mettre le corps en situation de cétose afin qu'il utilise uniquement les glucides contenu dans les graisses du corps. Ce type de régime apporte toutefois une alimentation peu variée et aucun écart n'est possible. Ce régime est donc difficile à mettre en place et à suivre mais il a tout de même déjà été utilisé chez des enfants atteints d'épilepsie afin de réduire le nombre de crises.

L'arsenal thérapeutique laisse un choix relativement large pour prendre en charge le patient migraineux. Cependant, traiter la migraine reste difficile et les traitements ne conviennent pas à tous les patients. De plus, les effets indésirables peuvent être mal tolérés et donc conduire à l'arrêt du traitement. La question de la médecine alternative prend donc tout son sens et c'est vers les huiles essentielles que nous allons nous tourner.

Partie 3 : Généralités sur les huiles essentielles

1) Généralités

1.1) Définition [46]

Les huiles essentielles sont considérées comme des « préparations » à base de plantes (Article R5121 du Code de la Santé Publique).

Ce sont des « produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage »

- Une huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition (définition de la Pharmacopée européenne 9^{ème} édition).
- Selon leur utilisation et leur revendication, les huiles essentielles sont soumises à la réglementation des produits cosmétiques, des biocides (sprays assainissants), ou des médicaments à base de plantes.
- Une huile essentielle est considérée comme un médicament si elle est présentée comme ayant des propriétés pour soigner ou prévenir des maladies humaines ou lorsqu'elle a une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.
- Elle peut également être utilisée comme excipient (aromatisant par exemple) dans la formule d'un médicament.
- En pharmacie, les huiles essentielles peuvent être délivrées sous forme de préparations magistrales ou telles quelles.

1.2) Propriétés d'une huile essentielle

Les propriétés physico-chimiques d'une huile essentielle sont les suivantes :

- Liquide à température ambiante dans la grande majorité des cas ;
- Volatiles, à la différence des huiles fixes (huiles végétales) ;
- Odorantes ;
- Rarement colorées : les HE et les essences sont généralement de couleur jaune pâles ou incolore mais toutes les couleurs peuvent être observées malgré tout chez certaines HE ;
- Densité généralement inférieure à 1 (sauf celle de cannelle, girofle et carotte) ;
- Indice de réfraction élevé et dévient la lumière polarisée ;
- Très peu soluble dans l'eau ;
- Entraînable à la vapeur d'eau ;
- Soluble dans les solvants organiques et liposolubles ainsi que dans l'éthanol [47].

Remarque : Les composants extraits sont lipophiles et de faible poids moléculaire. Ils passent donc toutes les barrières biologiques de notre organisme (placenta, liquide céphalo-rachidien, barrière hémato-encéphalique etc) [48].

2) Mode d'extraction

Il existe trois méthodes pour obtenir une HE pharmaceutique : la distillation par entraînement à la vapeur d'eau ou hydro-distillation, la distillation sèche et l'expression à froid.

2.1) La distillation par entraînement à la vapeur d'eau ou hydro-distillation

C'est le procédé (fig. 18) le plus utilisé pour obtenir des huiles essentielles pharmaceutiques. Dans cette technique, on place des plantes aromatiques dans une cuve et on y fait traverser de la vapeur d'eau. La vapeur d'eau entraîne l'HE et forme un mélange gazeux homogène. A la sortie de la cuve et sous atmosphère contrôlée, le mélange passe à travers un serpentin réfrigéré et passe de l'état gazeux à l'état liquide par condensation. L'eau et l'HE sont recueillies dans un essencier ou un vase florentin. L'HE étant moins dense que l'eau, celle-ci flotte au dessus de l'eau de distillation, aussi appelé hydrolat. L'HE est recueillie par décantation [49].

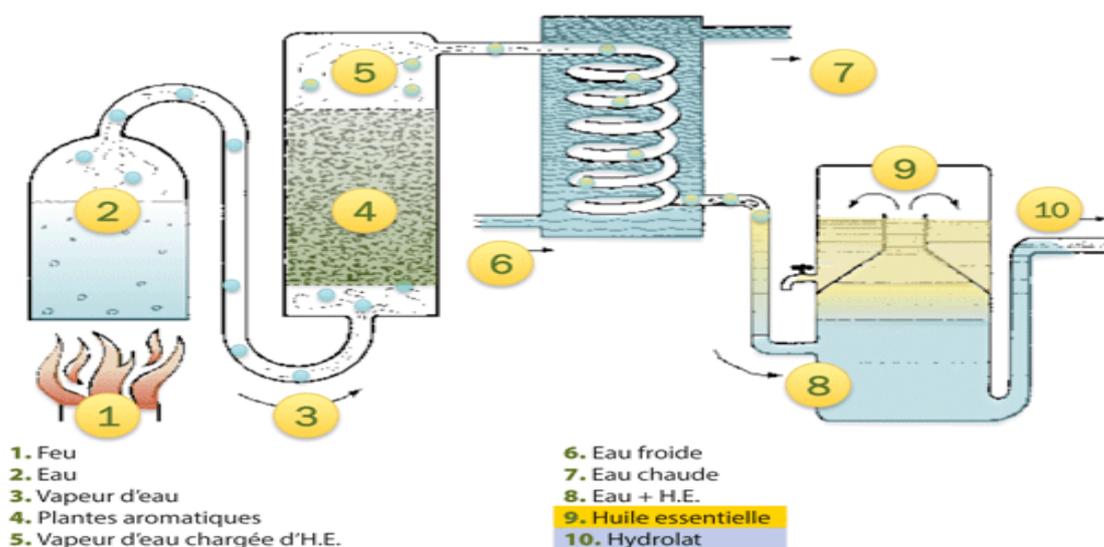


Fig 18 : Distillation par entraînement à la vapeur d'eau [49].

2.2) La distillation sèche

L'huile essentielle est obtenue par distillation des organes souterrains tels que les bois, les écorces ou les racines, sans addition d'eau ou de vapeur d'eau [50].

2.3) *L'expression à froid*

Ce mode d'obtention ne s'applique qu'aux fruits d'agrumes (*Citrus*) par des procédés mécaniques à température ambiante. Les « zestes » sont cassés mécaniquement et le contenu des poches sécrétrices qui ont été rompues est récupéré par un procédé physique. Cela peut se faire par dilacération, par un puissant jet d'eau, par grattage avec une tige métallique ou encore par dépression. Après élimination des déchets solides, l'huile essentielle, que l'on appelle « essence », est séparée de la phase aqueuse par centrifugation [50].

3) Critères de qualités et normes

3.1) *Critères fondamentaux*

Pour qu'une HE puisse être utilisée à des fins thérapeutiques, il faut qu'elle remplisse plusieurs critères fondamentaux afin de garantir une bonne sécurité d'emploi. C'est pourquoi, les HE doivent être obtenues à partir de matières premières précisément identifiées, contrôlées et présenter des caractères physico-chimiques précis. Voici les critères que doit remplir une HE :

- La dénomination botanique : Il faut qu'une HE soit appelée par sa dénomination internationale. Le nom de la plante doit être exprimé en latin et doit comprendre le nom de genre, suivi du nom d'espèce et éventuellement le nom de la sous-espèce, la variété et l'hybridation (les espèces hybrides sont reconnues grâce au « x » présent dans leur dénomination). La famille botanique est également précisée. La certification botanique est importante car il peut exister plusieurs espèces de plantes différentes, comme par exemple pour la Lavande. Il existe plusieurs espèces de lavandes différentes (liste non exhaustive) qui n'ont pas la même composition biochimique :
 - La Lavande vraie : *Lavandula* (genre) *angustifolia* (espèce) ;
 - La Lavande aspic : *Lavandula* (genre) *latifolia* (espèce).
 - Les Lavandins : Ce sont des hybrides entre la Lavande vraie et la Lavande aspic.

- Les conditions de production de la plante : Le mode de culture d'une plante va énormément influencer la qualité et la pureté d'une HE. Deux HE pourront être totalement différentes en fonction de son origine géographique, ses conditions de culture, son moment de récolte, son séchage, sa conservation, etc [50].
- La partie de la plante utilisée : Une plante peut accumuler des HE dans différents organes de celle-ci : dans les fleurs, les feuilles, les écorces, les racines, les rhizomes ou encore les graines. Tous les organes d'une même plante peuvent contenir une HE, cependant, la composition quantitative et qualitative peut varier en fonction de l'organe utilisé. Il est donc impératif de préciser l'organe qui a été distillé pour obtenir l'HE. [50].
- La précision du chémotype ou chimiotype (CT) : Pour une même plante, les molécules composant son HE peuvent varier en fonction des conditions géographiques (climat, sol, altitude, ensoleillement...). Le CT précise quelle est la ou les molécule(s) qui sont présentes majoritairement dans une HE. Par exemple, le thym vulgaire (*Thymus vulgaris*) peut présenter plusieurs chémotype différents : il peut être à carvacrol, linalol, géraniol ou encore à thymol (liste non exhaustive). Le CT d'une HE est extrêmement important car deux chémotypes différents peuvent avoir des propriétés thérapeutiques différentes mais aussi une toxicité différente [50].
- Le mode d'extraction : Le choix de la technique va dépendre essentiellement de la matière première car le rendement « HE/matière végétale » peut être extrêmement variable selon les plantes [50].

Afin de garantir la bonne qualité d'une HE, plusieurs mentions doivent figurer sur l'étiquette du flacon : Le nom français, le nom botanique complet, le CT, le mode d'extraction, le mode de culture, le pays d'origine, la partie de la plante utilisée, le numéro de lot, la date de préparation ainsi que la date de péremption.

Notons qu'une HE doit se conserver à l'abri de la lumière (flacon coloré) et à une température comprise de préférence entre 0 et 30°C.

3.2) *Les différents niveaux de qualité d'une HE*

Une HE a différents niveaux de qualités en fonction de l'utilisation voulue.

- Pour une qualité industrielle standard, on utilise des espèces non définies botaniquement, qui sont cultivées de manières industrielles. La distillation se fait rapidement à haute température et haute pression afin d'en extraire uniquement les composants majoritaires. Ces HE sont principalement utilisées dans la cosmétique ou la parfumerie mais ne sont en aucun cas, destinées, à des fins thérapeutiques [51].
- Une HE 100% pure et naturelle représente une HE de qualité dite « intermédiaire ». Les plantes utilisées sont définies botaniquement mais sont distillées plus rapidement à des températures et des pressions élevées. La distillation est incomplète et l'utilisation de ces HE à des fins thérapeutiques n'est pas recommandée car on y observe de grandes variabilités de compositions [52].
- Une HE authentique et chémotypée est une HE 100% pure, 100% naturelle et 100% complète. Elle est botaniquement et biochimiquement définie et n'a subi aucun traitement après leur identification et la distillation est complète. Ce seront ces HE que l'on utilisera à des fins thérapeutiques [52].

3.3) *Les normes*

Les HE sont soumises aux normes de la Pharmacopée française et européenne.

Les caractéristiques physico-chimiques, organoleptiques et chromatographiques d'une HE sont également définies par l'Association Française de Normalisation (normes AFNOR) et sont élaborées par une commission spécifique.

L'AFNOR est une référence internationale et la plupart de ces normes sont reprises sur le plan mondial pour devenir les normes ISO (International Organization for Standardization) et plus précisément la norme ISO/TC 54 [49].

3.4) Les labels

3.4.1) Le label HEBBD [53]

Le label HEBBD (Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie) est un label privé utilisé par certains laboratoires commercialisant des HE. Ce label reprend les normes définies par l'AFNOR et garantit les critères de qualités suivants :



- L'espèce botanique exacte ;
- L'organe de la plante utilisée ;
- L'origine de la plante ;
- La qualité des méthodes d'extractions ;
- Le chémotype de la plante est contrôlé par chromatographie en phase gazeuse ainsi que par spectrométrie de masse ;
- Une HE 100% pure et naturelle : non modifiée ou diluée, non déterpénée, non reconstituée.

3.4.2) Le label HECT [54]

Le label HECT (Huile Essentielle Chémotypée) est équivalent au label HEBBD et garantit les critères de qualités suivants :



- L'HE a été botaniquement et biochimiquement définie ;
- L'HE est 100% pure et naturelle ;
- L'HE est contrôlée à toutes les étapes de productions ;
- L'HE est contrôlée par chromatographie en phase gazeuse et par spectrométrie de masse.

3.4.3) Ecocert®

L'Ecocert® n'est pas un label mais un organisme de contrôle français reconnu par les pouvoirs publiques et certifie qu'un produit est bien conforme au cahier des charges d'un label [55].



3.4.4) Le label Bio et AB

L'agriculture biologique garantit un mode production respectueux de l'environnement. Les règles encadrant le mode de production biologique sont les mêmes pour toute l'Europe et les produits importés sont soumis aux mêmes exigences. L'agriculture biologique est fondée, notamment, sur la non utilisation de produits chimiques de synthèse, le recyclage des matières organiques et la rotation des cultures [56].



Les producteurs s'engageant dans la démarche de l'agriculture biologique sont soumis à des contrôles fait par des organismes de certifications, comme par exemple Ecocert® [57].

Le label AB est décerné de façon très stricte par le ministère de l'agriculture français. Le cahier des charges garantit :

- Un produit composé d'au moins 95% d'ingrédients issus d'un mode de production biologique ;
- L'absence d'OGM (Organisme Génétiquement Modifié) ;
- L'interdiction totale de pesticides et d'engrais chimiques de synthèse ;
- Une certification placée sous le contrôle d'un organisme indépendant agréé par les pouvoirs publiques français (Ecocert®) [55].

Au niveau européen, le logo de la « feuille verte européenne » a vu le jour en 2010 et remplace petit à petit le logo français « AB ». Ces deux logos respectent les mêmes conditions d'utilisation [56].



4) Conservation

Lors de fouilles en Égypte, des archéologues ont découvert des HE dans des petits vases en albâtre. Ils n'ont eu aucun problème pour identifier leur contenu en les portant sous leurs narines pour en capter l'odeur. Celle-ci est restée intacte, même après 3000 ans [58].

Afin de garantir une bonne conservation d'une HE, il faut que le flacon soit en aluminium vernissé, en acier inoxydable ou encore en verre teinté mais surtout pas en plastique car de nombreuses réactions peuvent se faire entre le plastique et l'HE [59]. Il est recommandé de conserver une HE à l'abri de la chaleur (entre 0 et 30°C), de la lumière et de l'humidité afin de limiter l'oxydation.

Le compte-gouttes et le bouchon du flacon étant souvent en matière plastique, il faut laisser le flacon debout lors de sa conservation.

Afin de limiter tout contact avec l'air, il faut bien refermer le bouchon après chaque utilisation afin de limiter l'évaporation et l'oxydation au maximum.

D'une manière générale et dans de bonnes conditions, une HE peut se conserver cinq ans (selon la législation en vigueur). En revanche, les essences de types « *Citrus* » sont plus instables et ne peuvent être conservées que pendant trois ans. Une fois le flacon ouvert, la durée de conservation d'une HE varie de 12 à 18 mois en fonction des HE [60].

Globalement, il n'y a pas de durée de conservation propre pour une huile essentielle car énormément de facteurs entrent en compte (la qualité de l'HE, la composition de l'HE ou de l'essence et les conditions de conservations).

5) Mode d'emploi

5.1) Voie orale

Malgré le goût très prononcé des HE, la voie orale est beaucoup utilisée. La prise *per os* peut se faire à l'aide d'un support (un comprimé neutre, du miel, du sucre ou encore de la mie de pain), sur ou sous la langue.

La voie sublinguale (sous la langue) permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique.

On obtient ainsi une action rapide et une très bonne biodisponibilité.

D'une manière générale, les posologies seront [48] :

Adulte	2 gouttes 3 fois par jour
Enfant de 7 à 12 ans	1 goutte 3 fois par jour
Enfant de 30 mois à 7 ans	Non

Remarque : D'autres voies internes telles que la voie vaginale (dans le cas d'infections gynécologiques) ou la voie rectale est possible mais sont très peu utilisées de nos jours.

5.2) Voie cutanée

La voie cutanée est très intéressante car elle est facile d'utilisation et peu toxique. Les HE étant lipophiles, elles traversent facilement et rapidement les différentes couches de la peau pour atteindre la circulation sanguine générale. La voie cutanée permet d'atteindre les voies pulmonaires également par inhalation lorsque l'on applique une HE sur le thorax ou sur les poignets (et d'en sentir les odeurs) par exemple [61].

D'une façon générale, on pourra appliquer 1 à 10 gouttes grand maximum (et en fonction des HE utilisées) d'HE pures ou diluées dans une huile végétale (pour les HE dermocaustiques ou irritantes) 2 à 3 fois par jour. Il est important de tenir compte de la durée du traitement et aussi de la toxicité de chaque HE pour adapter la posologie et la dilution au mieux.

L'application d'HE peut se faire sur différentes parties du corps :

- le thorax pour agir sur les bronches ;
- la colonne vertébrale pour agir sur le système nerveux et le système immunitaire ;
- l'abdomen pour agir sur les organes internes ;
- le plexus solaire pour agir sur le système nerveux périphérique ;
- les tempes pour agir sur les maux de têtes ;
- le cou pour agir sur les affections de la gorge ;
- sur les glandes cortico-surrénales afin de les stimuler.

Pour atteindre la circulation sanguine rapidement, on applique les HE au niveau des poignets, du pli du coude ou de la voûte plantaire car ces zones sont fortement vascularisées [62 - 63].

Il faut toutefois faire attention à ne pas appliquer des HE contenant des phénols ou des aldéhydes qui sont dermocaustiques. Il faudra également éviter de s'exposer au soleil après l'utilisation d'une HE contenant des furocoumarines qui sont photosensibilisantes [62].

5.3) Diffusion atmosphérique

Chaque narine d'un nez humain comporte plus de 10 millions de cellules nerveuses reliées au système limbique, qui contrôle nos émotions. Cette voie est donc particulièrement intéressante dans les problèmes nerveux ou psychologiques. Son activation entraîne la libération de différents neuromédiateurs et auront un effet stimulant (avec le Laurier noble, *Laurus nobilis*, en cas de fatigue psychique ou encore pour la confiance en soi) ou au contraire, apaisant et calmant (avec la Lavande vraie, *Lavandula officinalis*, en cas de stress ou d'anxiété).

La diffusion atmosphérique est également utilisée pour assainir un environnement ou encore pour éloigner les insectes.

Attention toutefois car certaines molécules peuvent être allergisantes et irritantes.

La technique la plus efficace pour diffuser une HE est d'utiliser un diffuseur électrique par nébulisation à froid. Cette technique projette et disperse de minuscules gouttelettes d'HE dans l'atmosphère sans la chauffer.

Les hautes températures peuvent dénaturer les molécules aromatiques et détruisent leurs propriétés. Le dépôt des HE directement sur une ampoule et l'utilisation de brûle-parfum sont donc fortement déconseillés.

On peut toutefois déposer une HE pure sur un galet poreux prévu à cet effet que l'on place au dessus d'un radiateur, la chaleur modérée permettra une bonne diffusion sans dénaturer l'HE.

La diffusion d'une HE ne se fait jamais en continu afin de ne pas saturer l'air en molécules aromatiques et causer des irritations. Les durées de diffusions en fonction de l'âge sont les suivantes :

	Nombre de goutte utilisées par heure	Durée de diffusion (par heure)
Adulte	5 à 10 gouttes	10 minutes
De 7 à 12 ans	1 à 5 goutte(s)	10 minutes
Enfant de 36 mois à 7 ans	1 à 2 goutte(s)	10 minutes En dehors de la présence de l'enfant dans la pièce.

NB : Il n'est pas recommandé de laisser une HE plusieurs jours dans le diffuseur car celle-ci peut s'oxyder au contact de l'air. La diffusion atmosphérique est également contre-indiquée chez les patients asthmatiques [64].

5.4) Inhalation

5.4.1) Inhalation humide

Cette technique consiste à verser de l'eau chaude mais pas bouillante dans un bol puis d'y ajouter 1 à 2 goutte(s) d'HE. Il est conseillé d'attendre 1 à 2 minute(s) pour ne pas se brûler les voies respiratoires avec de la vapeur trop chaude. Il faut ensuite respirer les vapeurs pendant 5 à 10 minutes et de préférence à l'aide d'un inhalateur afin d'éviter tout contact des yeux avec la vapeur chargée en HE. Cette opération peut être renouvelée 3 à 4 fois par jour.



Suite à une inhalation humide, il est déconseillé de sortir à l'extérieur pour ne pas entrer en contact avec le froid ou la pollution. En effet, la chaleur va dilater les voies respiratoires [66].

Un lavement préalable du nez à l'eau de mer peut augmenter l'efficacité de l'inhalation quand celle-ci vise à décongestionner le nez [62].

Toutes les HE ne peuvent cependant pas être utilisées en inhalation. Les HE contenant des phénols ou des cinnamaldéhydes sont irritantes pour les voies respiratoires. Les aldéhydes terpéniques peuvent également être irritantes [51].

5.4.2) Inhalation sèche

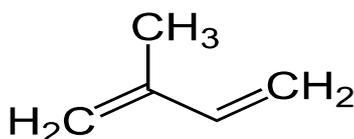
L'inhalation sèche consiste à mettre 2 à 3 gouttes d'HE sur un mouchoir et de le humer [63].

6) Les différentes familles biochimiques

La composition chimique d'une HE est très complexe et peut contenir plusieurs dizaines de molécules différentes. Un HE peut donc avoir plusieurs indications thérapeutiques. Malgré tout, une HE est souvent composée de composants majoritaires qui jouent un rôle prépondérant dans ses propriétés thérapeutiques. Les HE sont donc usuellement classées par la nature chimique de leurs principes actifs majoritaires.

6.1) Les terpénoïdes

Les terpénoïdes sont des hydrocarbures dérivés de l'isoprène. Leur nom se termine par le suffixe « -ène ». Ces squelettes peuvent être arrangés de façon linéaire ou bien former des cycles. Les monoterpènes et les sesquiterpènes sont les principaux terpènes mais il existe également des chaînes plus longues telles que les diterpènes ou encore les triterpènes qui peuvent apparaître à l'état de trace.



Molécule d'isoprène

6.1.1) Les monoterpènes

Les monoterpènes ont les propriétés suivantes :

- Décongestionnant veino-lymphatique et respiratoire ;
- Expectorant ;
- Cortison-like ;
- Stimulant digestif ;
- Antiseptique atmosphérique [47].

Les monoterpènes sont dermocaustiques pour la peau et les muqueuses et ils peuvent donc causer des irritations (dépendant de la sensibilité de chaque patient). Chez les personnes ayant une peau fragile ou par mesure de sécurité, il est préférable de diluer ces HE dans une huile végétale (HV) à raison de 50% [66].

Un phénomène de sensibilisation a été observé chez les personnes utilisant ces HE régulièrement et son utilisateur peut devenir allergique alors qu'il ne l'était pas à l'origine. De plus ces HE peuvent se dégrader avec le temps et devenir allergisantes. Il est donc déconseillé d'utiliser ces HE une fois la date de péremption dépassée à cause du phénomène d'irritation par dégradation de l'HE au cours du temps [47].

Quelques exemples de monoterpènes : α et β -pinène, limonène, γ -terpinène, sabinène, camphène.

Quelques exemples d'utilisation [47-67-68] :

HE	Indication	Précaution d'emploi (PE)
Citron, <i>Citrus limonum</i> (limonène, β -pinène, γ -terpinène)	Anti-nauséeux : 1 goutte sur les poignets et le respirer	Irritante et photosensibilisante
Ciste ladanifère, <i>Cistus ladaniferus</i> (α -pinène)	Anti-hémorragique : 1 goutte sur la plaie	Aucune
Cyprés toujours vert, <i>Cupressus sempervirens</i> (α -pinène)	Antitussif : voie orale (VO)	Contient de l'anéthol (oestrogène-like) donc CI dans les cancers hormono-dépendants
	Décongestionnant veino-lymphatique : en massage	
Pin sylvestre, <i>Pinus sylvestris</i> (α et β -pinène)	Quelques gouttes en massage au niveau des reins pour un effet cortison-like	CI chez les insuffisants rénaux et les hypertendus

6.1.2) Les sesquiterpènes

Les sesquiterpènes ont les propriétés suivantes :

- Anti-inflammatoire ;
- Anti-allergique, anti-prurit ;
- Calmant ;
- Décongestionnant veino-lymphatique ;
- Légèrement hypotenseur [48].

Les sesquiterpènes peuvent être utilisés dans les pathologies inflammatoires chroniques/répétées comme l'arthrose.

Contrairement aux monoterpènes, les sesquiterpènes sont très bien tolérés par l'organisme aux doses usuelles. Attention toutefois car certains sesquiterpènes peuvent augmenter l'activité abortive des cétones (notamment l'HE de curcuma qui est contre-indiquée en cas de grossesse) [48].

Quelques exemples de sesquiterpènes : α et β -himachalène, zingibérène, β -farnésène.

Quelques exemples d'utilisations [48-50-51] :

HE	Indication	PE
Matricaire, <i>Matricaria recutita</i> (α et β -farnésène, chamazulène)	Anti-inflammatoire en massage local	
Cèdre de l'Atlas, <i>Cedrus atlantica</i> (α et β -himachalène)	Phlébotonique, lipolytique : en massage local	Cétone : Neurotoxique Anéthol : Cancer hormono- dépendant

6.2) Les alcools

Les alcools sont des dérivés terpéniques fonctionnalisés, c'est-à-dire qu'ils possèdent un groupement fonctionnel relié à un de ses carbones. Ici c'est un groupement hydroxyle (-OH). Les alcools ont un suffixe en « -ol ».

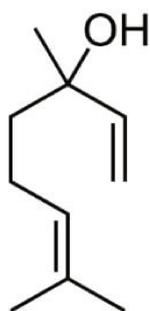
6.2.1) Les Monoterpénols

Les monoterpénols ont les propriétés suivantes :

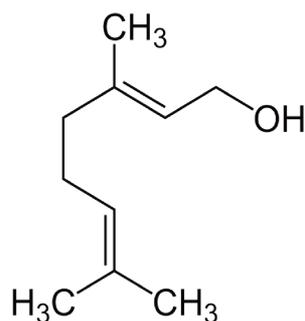
- anti-infectieux à large spectre (antibactérien, antiviral (virus enveloppé) et antifongique) ;
- immuno-modulateur ;
- tonique général et nerveux [47].

D'une manière générale, les monoterpénols sont très bien tolérés et peuvent être utilisés à partir de 30 mois avec l'avis d'un professionnel de santé en aromathérapie. Attention toutefois aux HE contenant du menthol car c'est un puissant excitant mental ; il ne doit donc pas être utilisé chez les patients épileptiques ainsi que les enfants de moins de 7 ans. Le menthol a également causé des détresses respiratoires chez les enfants lorsqu'il était appliqué directement sur le corps [69].

Quelques exemples de molécules : linalol, géraniol, menthol, terpinéol, bornéol...



Linalol



Géraniol

Quelques exemples d'utilisations [48–47–67–68] :

HE	Indication	PE
Tea tree, <i>Melaleuca alternifolia</i> (terpinène-1-ol-4, α -terpinéol)	Anti-infectieux <i>per os</i> : 2 gouttes 3 fois par jour pendant 5 jours.	Aucune
	Cutanée : 1 goutte sur l'infection 2 à 3 fois par jour (acné).	
Thym à linalol, <i>Thymus vulgaris</i> CT linalol (linalol)	Pathologies ORL (angine, bronchite, sinusite) <i>per os</i> : 2 gouttes 3 fois par jour pendant 5 jours.	Aucune
Menthe poivrée, <i>Mentha x piperita</i> (menthol)	Action cholagogue et cholérétique : 1 goutte sur un comprimé neutre à laisser fondre sous la langue après le repas.	Pathologie hépatique et neurotoxique à cause de la présence de menthone
	Céphalée : HE diluée à 10% à appliquer directement sur les tempes.	

6.2.2) Les sesquiterpénols « -ol »

Les propriétés des sesquiterpénols sont les suivantes :

- décongestionnant veino-lymphatique ;
- positivante ;
- oestrogène-like [47].

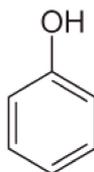
Du fait de leurs propriétés « oestrogène-like », il faut rester prudent dans leur utilisation, surtout lors de cancer hormono-dépendant.

Quelques exemples de molécules : patchoulol, cédrol, viridoflorol.

6.3) Les phénols

6.3.1) Généralités

Un phénol est une molécule aromatique qui possède un groupement hydroxyle (-OH) fixé sur le carbone d'un cycle benzénique. Les phénols ont le suffixe « -ol ».



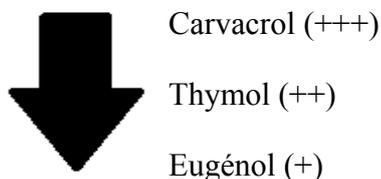
Structure générale d'un phénol

Les phénols sont de puissants anti-infectieux (antibactérien, antiviral, antifongique, antiparasitaire), ils sont immuno-stimulants et sont des toniques généraux.

Les phénols sont cependant agressifs pour la peau et les muqueuses : il faut donc diluer l'HE à 5 ou 10% dans une HV. Ils sont également toxiques pour le foie car elles sont difficilement métabolisées par le foie et ont donc tendance à s'y accumuler si on les utilise trop massivement et pendant trop longtemps. Il faut donc utiliser une HE hépato-tonique, comme

le Romarin 1,8-cinéole, afin de faciliter son élimination [48].

Voici les molécules de phénols classées en fonction de leur agressivité et de leur puissance :



Les phénols sont utilisés en cas de fortes angines, de fortes sinusites, de surinfections bronchiques ou encore d'infections urinaires.

Quelques exemples d'utilisations :

HE	Indication	PE
Sarriette des montagnes, <i>Satureja montana</i> (carvacrol, thymol)	Infection urinaire : 1 goutte toutes les 4h pendant 5 jours.	A associer à au Romarin 1,8-cinéole
Giroflier, <i>Eugenia caryophyllus</i> (eugénol)	Abcès dentaire : 1 goutte à mettre directement à l'aide d'un coton tige sur l'abcès.	

6.3.2) Mécanisme d'action antimicrobiens des HE [70]

Bien que la plupart des mécanismes d'action des composés des HE ne sont pas connus de manière détaillée, quelques uns ont été élucidés. De plus, le développement d'une résistance à différents agents antimicrobiens par des bactéries, des virus, des champignons, etc. est un problème majeur pour le domaine médical. Il est donc important de trouver de nouvelles molécules pour lutter contre ces nouvelles souches résistantes.

Voici quelques mécanismes d'action :

- Mécanisme agissant sur la membrane cellulaire

Grâce à leur propriété lipophile, les HE vont se fixer sur les membranes cellulaires des bactéries et elles vont pénétrer dans la bi-couche lipidique. La membrane cytoplasmique va perdre son intégrité et devenir beaucoup plus perméable. On observera une fuite du contenu intracellulaire (électrolytes, protéines, ADN, etc), ce qui causera la mort de la cellule.

Les bactéries à gram positif sont plus sensibles aux HE. Cela peut être dû au fait que les bactéries à gram négatif ont une membrane externe plus rigide. Cependant, il a été démontré que le Carvacrol affecte la membrane des bactéries à gram négatif.

- Mécanisme agissant sur les pompes d'efflux

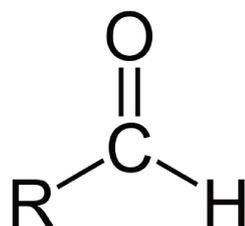
Des essais ont montré que le Géraniol cible les pompes d'efflux des bactéries. Il a été démontré que cela pourrait moduler la résistance aux médicaments de diverses espèces bactériennes à gram négatif (Notamment *E. coli*, *P. aeruginosa*) et ainsi restaurer la sensibilité de ces bactéries résistantes aux médicaments. L'effet est plus évident pour les médicaments tels que les β -lactames et les fluoroquinolones.

- Mécanisme agissant sur la voie métabolique

Le mécanisme d'action du Thymol n'est pas clairement élucidé mais il aurait probablement une action au niveau intracellulaire. Il affecterait des processus générateurs d'énergie (ATP) réduisant ainsi la capacité de récupération de la cellule.

6.4) Les aldéhydes

Les aldéhydes sont des composés organiques dont l'un des carbones primaires (reliés au plus à un atome de carbone) de la chaîne carbonée porte un groupement carbonyle (-COH).



Structure générale d'un aldéhyde

6.4.1) *Les aldéhydes aromatiques*

Globalement, les aldéhydes aromatiques ont les mêmes propriétés et la même toxicité que les phénols. Ce sont de puissants antibactériens, antiparasitaires, antiviraux et antifongiques.

Les aldéhydes aromatiques sont dermocaustiques et doivent donc être dilués à 5 ou 10% grand maximum.

Quelques exemples de molécules : cinnamaldéhyde, cuminaldéhyde.

6.4.2) *Les aldéhydes terpéniques*

Les aldéhydes terpéniques prennent le suffixe «-al » et ont les propriétés suivantes :

- très bon anti-inflammatoire lors d'une phase douloureuse aiguë ;
- antalgique ;
- calmant et sédatif ;
- hépato-stimulant (propriété stomacique, eupeptique et digestive) ;
- révulsif ;
- antiviral, antibactérien et antifongique [71].

On peut utiliser les aldéhydes terpéniques dans les pathologies inflammatoires et rhumatismales ; ils ont les mêmes propriétés que les AINS sans provoquer les effets indésirables digestifs [48].

Les aldéhydes sont néanmoins dermocaustiques et doivent donc être dilués dans une HV de 20 à 50% en fonction des HE et de la sensibilité de chacun [72]. Cette famille d'HE est également contre-indiquée en cas de cataracte à cause de l'effet irritant.

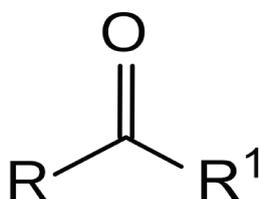
Quelques exemples de molécules : citronnellal, géraniol, néral, citral...

Quelques exemples d'utilisations :

HE	Indication	PE
Eucalyptus citronné, <i>Eucalyptus citriodora</i> (citronnellal) [73]	Douleur articulaire et musculaire : application 3 fois par jour.	Dilution à 20% dans une HV.

6.5) Les cétones

Une cétone est un composé organique faisant partie de la famille des composés carbonylés contenant la séquence R-CO-R¹.



Structure générale d'une cétone

Les propriétés des cétones sont les suivantes :

- Cicatrisante ;
- Mucolytique ;
- Lipolytique ;
- Antivirale, antiparasitaire ;
- Stimulante du système nerveux à faible dose ;
- Neurotoxique et stupéfiante à forte dose [48].

La toxicité des cétones est différente en fonction de la cétone, par exemple, la menthone, en plus d'être abortive, est neurotoxique, alors que l'italdione et la verbénone ne sont pas neurotoxiques. De plus la toxicité dépend de la concentration de cétone présente dans l'HE.

Par exemple, l'HE de Lavande papillon (*Lavandula stoechas*) contient entre 12 et 28% de camphre mais également entre 25 et 42% de fenchone [74], ce qui rend cette HE fortement toxique. D'une manière générale, il ne faudra pas utiliser une concentration avec plus de 30% de cétone dans un mélange d'HE [47].

Certaines cétones étant abortives et neurotoxiques, l'utilisation de ces HE est difficile et sont à utiliser avec une grande prudence. Par mesure de sécurité, on ne les utilisera pas chez les patients de moins de 12 ans, chez les femmes enceintes, chez les personnes étant neurologiquement fragiles, comme les patients épileptiques ou les personnes âgées [71].

Pendant longtemps, la toxicité des cétones était dite « par effet cumulatif », c'est-à-dire qu'il y avait accumulation des doses tout au long de sa vie. Maintenant, on considère qu'il faut autant de jours d'arrêt que de jours de traitement par une HE avec des cétones. Par mesure de précaution et jusqu'à preuves du contraire, on considérera encore qu'il y a un effet toxique par accumulation.

Le processus d'intoxication est le suivant : les cétones peuvent passer à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). Elles vont déstructurer les gaines de myéline par action lipolytique et perturber la conduction neuronale [47].

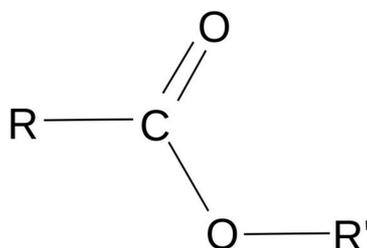
Quelques exemples de molécules : menthone, italidione, verbénone, thuyone, pipéritone, camphre...

Quelques exemples d'utilisations [47] :

HE	Indication	PE
Helichryse italienne ou Immortelle, <i>Helichrysum italicum</i> (italidione)	1 à 2 gouttes en massage local en cas d'hématome 2 à 3 fois par jour.	Attention avec les anti-coagulants : utilisation sur une petite surface et une courte durée.
Romarin à camphre, <i>Rosmarinus officinalis CT camphre</i> (camphre, verbénone)	Détoxifiant hépatique : 2 gouttes diluées dans une HV en massage sur la zone du foie et de l'abdomen.	Attention en cas de cholécystite chronique car augmente la production de bile.

6.6) Les esters

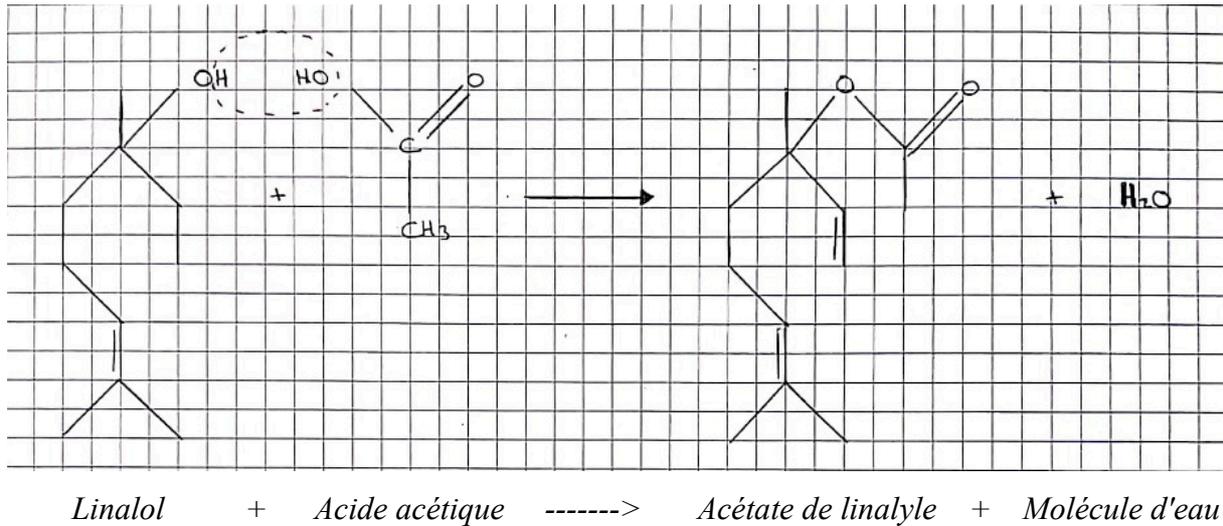
Un ester est composé d'un carbone lié par une double liaison à un atome d'oxygène ainsi qu'à un groupement -O-R'.



Structure générale d'un ester

Les esters s'obtiennent à partir d'acides carboxyliques (R-COOH) et d'alcool (R'-OH) par une réaction chimique appelée estérification. De cette réaction résulte la perte d'une molécule d'eau.

Voici un exemple de réaction d'estérification :



Ils s'écrivent de la façon suivante : acide carboxylique « -ate » de l'alcool « -yle » (exemple : Acétate de benzyle). Ainsi cette dénomination permet d'identifier les alcools et les acides carboxyliques formant l'ester.

Les propriétés des esters sont les suivantes :

- antispasmodique ;
- anti-inflammatoire ;
- antalgique ;
- calmante et sédative [75].

Les esters sont très bien tolérés aux doses thérapeutiques.

Il faut toutefois prendre garde avec le salicylate de méthyle (principale molécule de la gaulthérie, *Gaultheria procumbens*) lorsque le patient est sous Anti-Vitamine K (AVK) car le risque hémorragique est plus important. L'utilisation est donc contre-indiquée.

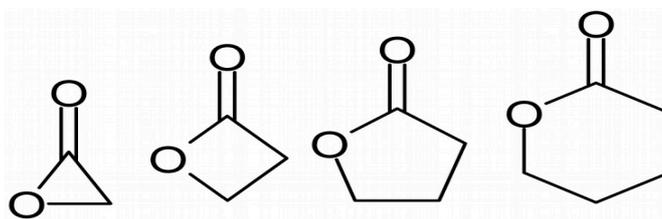
Quelques exemples de molécules : Acétate de linalyle, Benzoate de benzyle, Salicylate de méthyle...

Quelques exemples d'utilisations :

HE	Indication	PE
Gaulthérie, <i>Gaultheria procumbens</i> (salicylate de méthyle)	Anti-inflammatoire : 1 à 2 goutte(s) en massage diluée dans une HV 3 à 4 fois par jour.	Contre-indication avec les AVK.

6.7) Les lactones

Les lactones sont une famille de composés organiques qui contiennent un groupe « ester cyclique » lié à un hétérocycle oxygéné. Il s'agit de composants non aromatiques.



Structure générale des lactones

Les lactones sont le plus souvent retrouvées à l'état de traces dans les HE car elles sont dégradées dans les procédés d'hydrodistillation dans la plupart des cas.

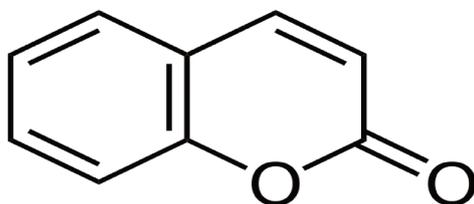
Les propriétés des lactones sont semblables aux cétones : ce sont de puissants anti-infectieux, de très bons expectorants et mucolytiques.

Les lactones ont également les mêmes toxicités, c'est-à-dire qu'elles sont neurotoxiques à fortes doses et allergisantes. Les lactones sont donc contre-indiquées chez les femmes enceintes, allaitantes, les enfants de moins de 12 ans, les personnes âgées et les personnes fragiles neurologiquement. A noter que les lactones sont présentes à des concentrations très faibles dans les HE, ce qui limite grandement leur toxicité.

Quelques exemples de lactones : Costunolide, Alantolactone, Matricine...

6.8) Les coumarines

Les coumarines sont une famille de lactones, ou d'esters cycliques. Elles sont obtenues par cyclisation de dérivés de l'acide cinnamique.



Structure générale d'une coumarine

Les coumarines sont faiblement entraînaibles à la vapeur d'eau et ne sont donc retrouvées qu'à l'état de traces dans les HE. Cependant, on en trouve en quantité plus importante dans les essences qui sont obtenues par expression à froid. On parle de furocoumarine et de pyrocoumarines [76].

Les propriétés des coumarines sont les suivantes :

- sédative ;
- hypotensive ;
- anticoagulante ;
- calmante ;
- hypnotique.

On les utilisera donc en cas d'anxiété, d'angoisse, de troubles du sommeil et de dépression légère [77].

Les coumarines sont photosensibilisantes et elles vont exacerber l'action des rayons UV (Ultra-violet) sur la mélanogénèse par inhibition de la réplication de l'ADN. Après application d'une HE ou d'une essence contenant des coumarines, le patient ne devra pas s'exposer au soleil sans protection avant 48h (attention en particulier aux HE et aux essences contenant du Bergaptène). Cette durée pourra être augmentée en cas d'utilisation d'une HE photosensibilisante plusieurs jours d'affilés.

Les coumarines ont également des propriétés anti-coagulantes et sont donc contre-indiquées avec les AVK [78].

Quelques exemples de molécules : Bergaptène, Coumarine, Psoralène...

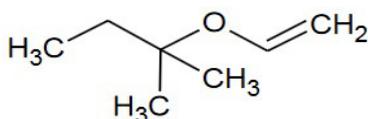
Quelques exemples d'utilisation :

HE	Indication	PE
Citronnier, <i>Citrus reticulata</i> (bergaptène, scopolétine, bergaptol, psoralène, limettine)	Nausées : 1 à 2 gouttes sur les poignets et à prendre en inspirant.	Photosensibilisant.

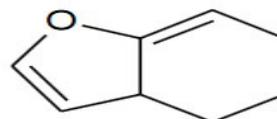
6.9) Les éthers-oxydes

Les éthers-oxydes sont des composés organiques de formule générale R-O-R' où R et R' sont des chaînes carbonées.

Ils peuvent être cycliques ou non.



Structure d'un oxyde aliphatique



Structure d'un oxyde cyclique

Les propriétés des éthers-oxydes sont les suivantes :

- mucolytique ;
- expectorante ;
- décongestionnantes respiratoires ;
- antibactérienne et antivirale.

Les éthers-oxydes sont souvent utilisés dans les pathologies de la sphère respiratoire.

Ils sont très bien tolérés par l'organisme aux doses thérapeutiques et peuvent même être utilisés purs sur la peau sur de petites surfaces.

Il faut toutefois faire attention chez les sujets asthmatiques car les éthers-oxydes et notamment l'eucalyptol (ou 1,8-cinéole) de synthèse est irritant et peut donc provoquer des crises d'asthmes [79 – 80].

Remarque : Il existe des HE rectifiées qui peuvent contenir du 1,8-cinéole de synthèse qui peuvent être irritantes pour les voies respiratoires et provoquer des crises d'asthmes chez les personnes asthmatiques alors que le 1,8-cinéole naturel n'est pas irritant. Ainsi, par mesure de précaution, si une HE contient beaucoup d'eucalyptol, on contre-indiquera ces HE chez les personnes asthmatiques. De plus les HE frelatées peuvent irriter les voies respiratoires de n'importe quel individu, pas seulement les personnes asthmatiques [47].

Quelques exemples de molécules : 1,8-cinéole, Trans-linalol oxyde...

Quelques exemples d'utilisations :

HE	Indication	PE
Ravintsara, <i>Cinnamomum camphora</i> (1,8-cinéole)	Affection virale : 2 gouttes 4 fois par jour sur un comprimé neutre pendant 5 jours.	Chimiothérapie, épilepsie et convulsions hyperthermiques.

7) Précautions d'emplois

Un produit naturel est souvent assimilé à un produit sans danger alors que c'est loin d'être le cas. Les HE nécessitent d'être utilisées avec précaution et aux doses recommandées. La phrase de Paracelse, médecin Suisse du XV^{ème} siècle, est toujours à garder à l'esprit : « La différence entre un médicament et un poison, c'est la dose ».

Les précautions d'emplois sont les suivantes :

- Jamais d'injection d'HE par voie IV ou IM ;
- Attention chez les personnes ayant un terrain allergique, il faudra effectuer un test de tolérance. Pour cela, on appliquera 1 goutte d'HE dans le pli du coude (la peau y est fine et sensible) et on attend 15 à 20 minutes afin de voir si il y a une réaction ou non ;

- En cas d'allergies respiratoires, en particulier chez les personnes asthmatiques, l'aérosol est contre-indiqué ;
- Les HE riches en cétone et en lactone sont neurotoxiques et abortives. Elles sont donc contre-indiquées chez la femme enceinte et allaitante, les enfants de moins de 12 ans et les personnes fragiles neurologiquement tels que les personnes épileptiques ;
- Les HE riches en phénols et en aldéhydes aromatiques sont dermocaustiques et devront être diluées dans une HV avec une dilution maximale de 10% ;
- Les HE riches en monoterpènes et en aldéhydes terpéniques sont potentiellement irritantes pour la peau et devront être diluées à 50% en fonction de la sensibilité ;
- Ne jamais mettre une HE directement dans l'eau. Les HE sont lipophiles et donc insolubles dans l'eau. Il faudra utiliser un dispersant lors d'une utilisation dans un bain ou dans une tisane ;
- Après application cutanée d'une HE photosensibilisante, il ne faudra pas s'exposer au soleil avant 48 heures ;
- Ne jamais appliquer une HE sur les muqueuses auriculaires, nasales et ano-génitales ;
- Éviter l'utilisation des HE chez la femme enceinte et allaitante. Les HE sont contre-indiquées pendant les 3 premiers mois de grossesse ;
- La voie orale est interdite chez les enfants de moins de 3 ans ;
- Ne jamais laisser des HE à la portée des enfants ;
- Bien refermer les flacons car les HE sont volatiles ;
- Utiliser uniquement des HE 100% pures, naturelles et complètes pour un usage thérapeutique ;
- Ne pas utiliser d'HE chez les enfants de moins de 7 ans et chez la personne âgée sans avis médical ;
- L'HE de Menthe poivrée est contre-indiquée chez la femme enceinte, allaitante et chez les enfants de moins de 7 ans (le menthol peut provoquer des spasmes laryngés et la menthone est neurotoxique et abortive). Il ne faut jamais l'appliquer sur une zone étendue en raison du risque de choc thermique et d'un arrêt cardiaque.

- En cas de projection accidentelle d'une HE dans l'œil, il est conseillé d'imbiber une compresse ou un mouchoir avec une huile végétale et d'aller « essuyer » l'œil afin de capter l'HE [47]. Cependant il n'y a visiblement pas encore de recommandations officielles à ce sujet.
- En cas d'ingestion accidentelle d'une HE ou d'une essence, il est préconisé de prendre du charbon activé ou de l'argile afin d'en diminuer l'absorption. Cependant, la prise de charbon activé peut faussement rassurer le patient.

En cas de doute, lors de l'ingestion d'une grande quantité ou si des troubles neurologiques (troubles de l'équilibre ou encore troubles de la parole) apparaissent, il faudra appeler un centre anti-poison.

La prise en charge se fait vraiment au cas par cas, en fonction de l'état général du patient (âge, sexe, pathologie particulière, etc), de la quantité ingérée et surtout en fonction de l'HE ingérée car leurs toxicités sont très inégales. Il ne faut absolument pas faire vomir la personne, ne rien lui donner à boire ou à manger.

Les HE offrent de très larges options thérapeutiques dans de nombreuses pathologies de part leurs grandes diversités et leurs grands potentiels d'actions. Dans la partie suivante, nous verrons quelles HE ont été étudiées cliniquement dans le cadre d'une prise en charge de la migraine.

Partie 4 : Les huiles essentielles utilisées dans le traitement de la migraine

Dans cette partie, nous allons étudier les huiles essentielles de Menthe poivrée, de Matricaire et de Lavande.

1) L'huile essentielle de Menthe poivrée, *Mentha x piperita*

La Menthe poivrée est un hybride issu de la Menthe aquatique (*Mentha aquatica*) et de la Menthe verte (*Mentha spicata*) et elle fait partie de la famille des Lamiacées.

Afin d'obtenir l'huile essentielle, on distille la partie aérienne fleurie récemment cueillie et le rendement de la distillation est de l'ordre de 0,2 à 0,6% (pour une plante fraîche) [81].



Feuilles de Menthe poivrée

Son utilisation remonte à 1200 ans avant Jésus-Christ, à l'époque de l'ancienne Égypte où l'on a retrouvé des restes de menthe dans des tombeaux. De plus les japonais se servent du Menthol comme remède depuis déjà 2000 ans.

1.1) Composition chimique [81]

Une huile essentielle de Menthe poivrée pharmaceutique doit contenir :

- 30 à 55% de menthol (Monoterpénol) ;
- 14 à 32% de menthone (Cétone) ;
- 1,5 à 10% d'isomenthone (Cétone) ;
- 1 à 8% de menthofurane (Monoterpène) ;
- 2,8 à 10% d'acétate de menthyle (Ester) ;
- 3,5 à 8% de 1,8-cinéole (Ether-Oxyde) ;
- 1 à 3,5% de limonène (Monoterpène) ;
- Au maximum 3% de pulégone, 0,2% d'isopulégol et 1% de carvone ;
- Et d'autres composés à l'état de traces qui ne sont pas mentionnées.

1.2) Utilisations [82 – 83]

Voie d'administration	Utilisation	Âge
Voie cutanée	Oui, diluée dans une HV	> 12 ans
Voie orale	Uniquement sur les conseils d'un aromathérapeute	> 12 ans
Diffusion	Non	X
Inhalation	Oui, une petite trace sur les poignets	> 12 ans

1.3) Mises en garde

1.3.1) Contre-indications [81 - 84]

- Chez les patients ayant des atteintes hépatiques graves, c'est-à-dire, chez les patients atteints de cholélithiase (calculs biliaires) ou de cholécystite (inflammation qui provoque une gêne de l'écoulement de la bile vers l'intestin) car la Menthe poivrée a un effet cholérétique (stimule la sécrétion de bile) ;
- Chez les patients souffrant d'hypertension non équilibrée à cause de l'effet vasoconstrictrice du Menthol ;
- Chez les enfants de moins de 7 ans à cause de la forte concentration de Menthol qui peut provoquer des bronchospasmes et des spasmes du larynx pouvant aboutir à un arrêt respiratoire ;
- Chez les patients asthmatiques et épileptiques ;
- Chez les patients souffrant d'une hernie hiatale et/ou d'un reflux gastro-œsophagien (RGO) car la Menthe poivrée détend le sphincter inférieur et peut donc entraîner une exacerbation des symptômes (par blocage des canaux calciques voltage dépendants) ;
- L'utilisation de la Menthe poivrée chez la femme enceinte et allaitante est contre-indiquée et elle est fortement déconseillée chez les personnes polymédiquées.

1.3.2) Toxicités [47 - 81]

De part la présence de menthone (cétone), l'HE de Menthe poivrée est neurotoxique et a un effet abortif.

De plus, l'inhalation de doses excessives entraîne des nausées, des aigreurs d'estomac, des tremblements musculaires, des bradycardies* et une ataxie (trouble de la coordination des mouvements d'origine neurologique).

La Menthe poivrée peut être irritante chez les personnes ayant la peau sensible, il faudra donc bien se laver les mains après son utilisation.

Attention lors de l'application près des yeux car cela peut les irriter en cas de contacts (notamment lors de l'utilisation topique en cas de maux de tête).

Le Menthol est une substance classée comme allergène, des cas de réactions allergiques ont été rapportées.

1.3.3) Interactions médicamenteuses

La Menthe poivrée pourrait être un inhibiteur de la sous-unité du cytochrome p450 1A2 et entraînerait donc une augmentation du taux sériques d'Amitriptyline (antidépresseur tricyclique), de la Ciclosporine (immunosuppresseur) et de l'Halopéridol (anti-psychotique) [85].

La Menthe poivrée augmenterait aussi les taux sérique de la Simvastatine (anti-cholestérol) et de la Félodipine (inhibiteur calcique) [86].

1.4) Études portant sur la Menthe poivrée

L'utilisation de la Menthe poivrée dans le traitement de la migraine reste empirique et très peu d'études ont été faites sur le sujet. Seules deux études ont testé l'efficacité du Menthol (principal composé de l'HE de Menthe poivrée) pour traiter une crise de migraine.

1.4.1) Étude de 2010 sur une solution à 10% de menthol [87]

1.4.1.1) Objectif

L'objectif de l'étude est de connaître l'efficacité et la sûreté de l'application d'une solution de Menthol à 10% dans le traitement de crise d'une migraine sans aura. C'est un essai clinique croisé* et randomisé* effectué en double aveugle* et contrôlé par un placebo.

1.4.1.2) Matériels et méthodes

Dans cette étude, on comparera deux types de populations, à savoir les patients ayant une crise migraineuse traitée par application d'une solution de Menthol et les patients ayant appliqué un placebo.

On évaluera dans un premier temps l'évolution de l'intensité de la douleur de la migraine après application de la solution de Menthol ou de placebo.

Dans un second temps, on évaluera le soulagement des symptômes associés à la migraine : les nausées et vomissements, la photophobie et la phonophobie.

- Données sur les patients

Pour l'étude, les patients devaient avoir entre 18 et 65 ans et être atteints de migraine selon les critères de l'IHS. Ils devaient ainsi avoir eu leur première crise de migraine avant l'âge de 50 ans et avoir entre 1 et 6 crise(s) par mois.

Les critères d'exclusions sont les suivants : les sujets avec des problèmes d'eczéma, des lésions cutanées sur le front ou les tempes, des antécédents de réactions allergiques, des grosses migraines durant plus de 15 jours dans le mois, des migraines n'ayant pas répondu aux trois derniers traitements, des troubles psychologiques.

- Documents à remplir par les patients

Afin de déterminer l'efficacité du traitement, trois questionnaires sont à remplir par les sujets.

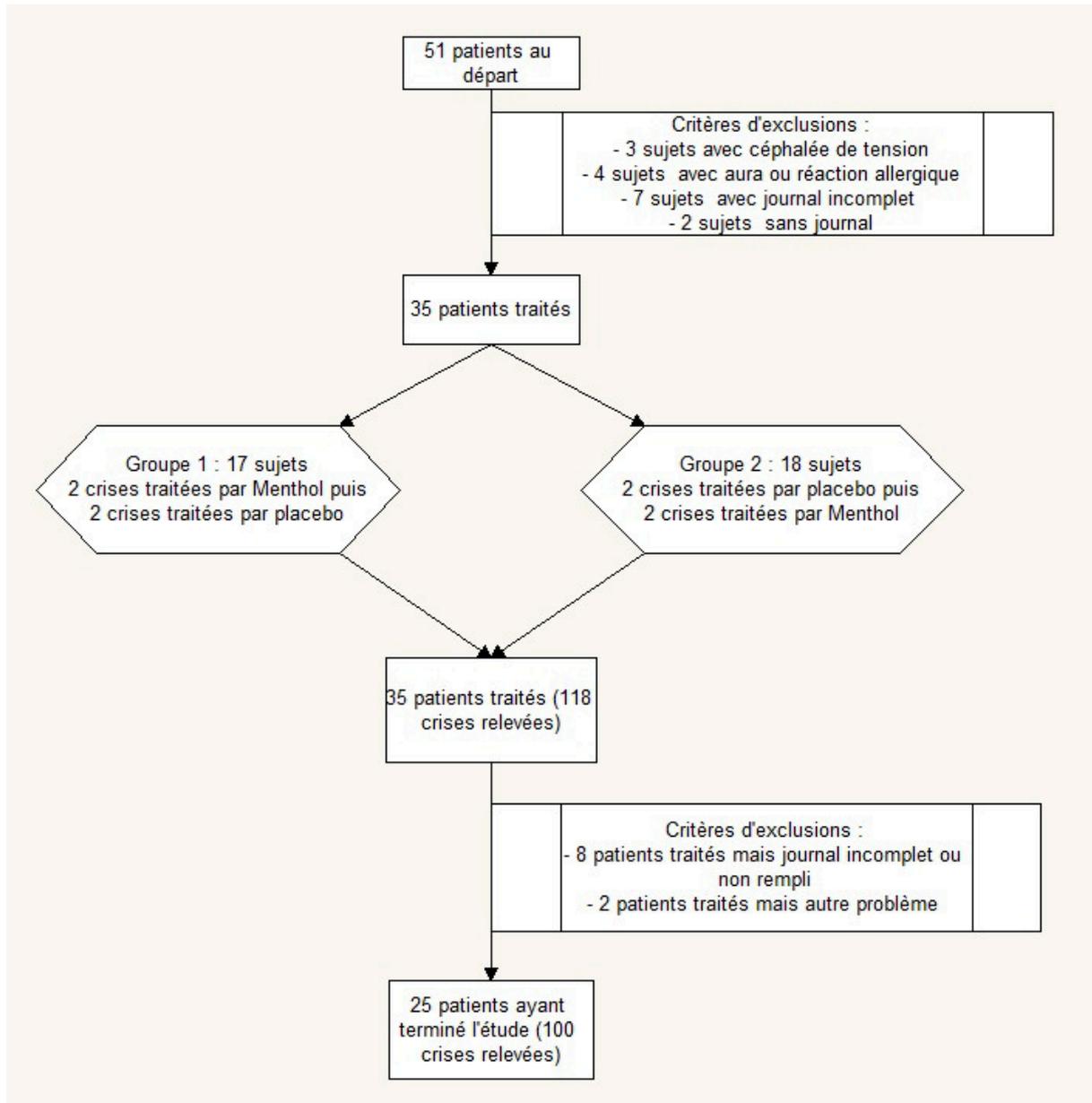
Le premier questionnaire regroupe les données socio-démographiques des sujets (sexe, âge, ...). Le deuxième questionnaire sert à déterminer l'intensité de la douleur ressentie grâce à l'échelle analogique visuelle (EVA). Les symptômes associés sont aussi relevés dans ce questionnaire (nausées, vomissements, photophobies, phonophobies). Le troisième questionnaire est un journal de suivi regroupant l'intensité des maux de tête, l'évaluation de la consommation correcte du médicament et les éventuels effets indésirables.

- Déroulement de l'essai

Lors d'une crise, le sujet devra appliquer la solution ou le placebo comme suit :

- A $t = 0$ minute : Application de 1 mL de solution sur une surface de 5 cm sur 5 cm à l'aide d'une petite éponge sur le front et les tempes. Le patient est ensuite placé dans une pièce calme et dans le noir.
- Le patient ne devra pas presser ses tempes afin de prévenir l'effet palliatif de la compression vasculaire.
- A $t = 30$ minutes : Application à nouveau de 1 mL de solution.
- Si il n'y a aucune amélioration de la douleur au bout de 2 heures, le sujet peut prendre un traitement de secours.
- L'intensité de la douleur est relevée avec l'EVA à $t = 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120$ minutes et $t = 6, 12, \text{ et } 24$ heures.

Globalement, l'essai clinique s'est déroulé comme suit :



1.3.1.3) Résultats

Dans la population traitée (c'est-à-dire la population qui regroupe les 35 patients ayant reçu le traitement mais qui n'ont pas forcément fini l'étude), 118 crises de migraines ont été relevées, les résultats sont les suivants :

- Au niveau de l'évolution de l'intensité de la douleur :

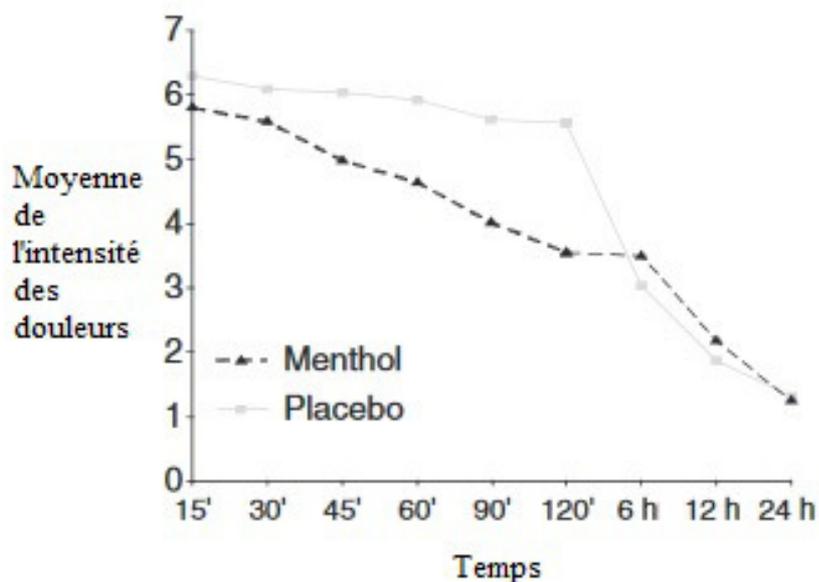
Évolution de la douleur	Menthol 10%	Placebo
Sans douleur 2h après application	23/60 (38,3%)	7/58 (12,1%)
Soulagement de la douleur 2h après application	35/60 (58,3%)	10/58 (17,2%)
Sans douleur 24h après application	20/60 (33,3%)	7/58 (12,1%)
Sans douleur 48h après application	17/60 (28,3%)	5/58 (8,6%)

Remarque : Le soulagement de la douleur correspond à une diminution d'au moins 50% de l'EVA.

- Au niveau de l'amélioration des symptômes associés :

Amélioration des symptômes associés	Menthol 10%	Placebo
Nausées et vomissements 2h après application	23/40 (57,5%)	17/41 (41,4%)
Phonophobie 2h après application	20/39 (51,2%)	18/42 (42,8%)
Photophobie 2h après application	22/39 (56,4%)	18/40 (45%)

- Voici la courbe tracée à partir des valeurs de l'EVA relevées en fonction du temps :



- Concernant les effets indésirables, des sensations de brûlures aux niveau du point d'application ont été relevées dans 8,3% des crises et l'augmentation de l'intensité des maux de tête s'est produit dans 1,6% des cas à cause de la forte odeur de Menthol.

Deux patients ont stoppé l'essai à cause d'une sensation de brûlure grave et une aggravation des maux de têtes.

Cependant, dans 85% des cas, aucun événement indésirable n'est survenu.

1.4.1.4) Discussions

D'après ces résultats, le Menthol a montré statistiquement une efficacité supérieure au placebo dans le soulagement de l'intensité de la douleur ainsi que pour les symptômes associés.

L'application topique du Menthol présente une rapidité d'action et un grand avantage par rapport aux traitements *per os* allopathiques traditionnels en cas de nausées ou de vomissements. De plus, dans une autre étude, un patch test a été effectué sur 4000 personnes, et aucune allergie ou irritation n'a été relevée.

1.4.2) Étude de 2015 sur gel de 6% de menthol [88]

1.4.2.1) Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intensité de la douleur lors d'une migraine après avoir appliqué un gel de Menthol à 6% au dessus et à la base du crâne et du cou, ainsi que derrière les oreilles.

C'est une étude pilote ouverte, monocentrique et non contrôlée par placebo.

1.4.2.2) Matériels et méthodes

- Données sur les patients

Pour l'étude, les sujets devaient avoir entre 18 et 65 ans avec entre 1 à 10 crises par mois, mais pas plus de 15 jours de crises dans le mois. Les sujets étaient diagnostiqués migraineux selon les critères de l'IHS. Les femmes voulant faire partie de l'étude devaient avoir une méthode de contraception efficace.

Les critères d'exclusions sont les suivants : les sujets avec des affections médicales lourdes ou psychiatriques, les sujets ayant effectué un essai clinique portant sur un médicament dans les 30 jours précédant l'étude, les femmes enceintes et allaitantes.

- Documents à remplir par les patients

Les sujets devaient noter dans un journal : la gravité de la douleur (légère, modérée ou sévère) et les éventuels symptômes associés (nausées, vomissements, photophobie et phonophobie). Ce journal devait être rempli à $t = 0, 30, 60, 90, 120, 240$ minutes et à $t = 24h$.

- Déroulement de l'essai

L'essai portait sur une seule et unique crise. Les sujets devaient traiter une crise dans les 8 semaines suivant le premier rendez-vous. Lors de la crise, le sujet devait appliquer le gel dans les 2 heures suivant le début de la crise. De plus, si il n'y avait aucun soulagement de la douleur au bout de 2 heures, le sujet pouvait prendre un médicament de secours. Lors du deuxième rendez-vous, le journal est examiné.

L'étude visait principalement à connaître l'effet du gel de Menthol sur la diminution de l'intensité de la douleur dans les 2 heures suivant l'application et dans un deuxième temps, la diminution de l'intensité de la douleur 24 heures après l'application.

A ces fins, les douleurs ont été évaluées par le patient comme suit : 0 = pas de douleur, 1 = douleur légère, 2 = douleur modérée et 3 = douleur sévère.

- Préparation du médicament à tester

La composition du gel est le suivant :

- Menthol 6% ;
- Belladonna 3 DH ;
- Nux vomica 6 DH ;
- Sanguinaria Canadensis 6 DH ;
- Excipients.

La belladonna est utilisée lorsqu'il y a des signes d'inflammations (une rougeur, une chaleur, une douleur au toucher et un œdème) et des signes de congestions (un visage rouge, des vertiges, des palpitations, des sueurs et des maux de tête).

Le Nux vomica est utilisé en cas de troubles digestifs et des troubles du comportements (irritabilités, hypersensibilité aux bruits et aux odeurs).

Le Sanguinaria canadensis est utilisé en cas de migraine et de céphalée de tension [89].

1.4.2.3) Résultats

Sur les 32 patients de départ, 25 ont terminé l'étude.

Les résultats sont les suivants :

- Évaluation de la douleur 2 heures après application du gel :

Intensité de la douleur	Pas de douleur	Légère	Modérée	Sévère
Avant le traitement	0	7	13	5
2h après application	7	7	6	5

A ce stade de l'étude, différents éléments sont retenus :

- 2 personnes ont eu recours aux médicaments de secours ;
- 12 / 23 sujets ont eu une amélioration de la douleur ;
- 8 / 23 sujets ont eu un degré de douleur similaire ;
- 3 / 23 sujets ont eu une aggravation des douleurs.

- Évaluation de la douleur 24 heures après application :

Au bout de 24 heures après l'application du gel :

- 10 personnes ont eu recours à un médicament de secours ;
- 11 / 13 sujets étaient sans douleur ;
- 2 / 13 sujets avaient des douleurs légères.

Au total, 12 sujets ont eu recours à un traitement de secours, 12 sujets ont été soulagés par le gel et 1 sujet a vu l'intensité de sa douleur aggravée après 24 heures.

Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney indique que l'application topique du gel à l'étude est associée de manière significative à une réduction de la sévérité de la migraine après 2 h ($Z = -2,18$, $p = 0,029$) et après 24 h ($Z = -4,342$, $p < 0,001$).

1.4.2.4) Discussions

Les sujets de l'étude trouvent l'application du gel très facile même si certaines personnes pensent que le roll-on serait plus simple d'utilisation que d'appliquer le gel avec le doigt.

L'étude a montré une amélioration statistiquement significative d'au moins un degré de douleur chez 52% des sujets 2 heures après l'application du gel.

À noter que les sujets présentant de graves céphalées ont eu un taux d'amélioration plus

important mais aussi un taux plus important de prises de médicaments de secours dans les 24 heures.

De plus, une seule application est probablement plus utile pour le soulagement total des douleurs à court terme chez les patients migraineux.

Après 24 heures, la plupart des sujets ont eu un soulagement de la douleur mais cela peut aussi être la progression naturelle de la migraine.

Cette étude présente un nombre très faible de patients. Afin de confirmer les résultats, un essai clinique à plus grande échelle et contrôlé par un placebo est nécessaire.

1.5) Mécanisme d'action [90]

Au cours des différentes études menées sur l'HE de Menthe poivrée, différents mécanismes d'action ont été démontrés.

1.5.1) Action sur les capteurs de froid

- L'application d'HE de Menthe poivrée entraîne une sensibilisation et une stimulation des récepteurs du froid et de la pression. On obtient ainsi une sensation de froid durable au niveau de la zone d'application. Attention toutefois, de fortes concentrations entraînent une sensation de brûlure. Cette stimulation des récepteurs aux froids peut expliquer les effets analgésiques de la Menthe poivrée.
- Cet effet de froid serait dû à une réaction enzymatique ou à un changement dans les canaux calciques. En effet, il a été observé dans les études que le Menthol a provoqué une réduction de l'efflux d'ions calciques, ce qui entraîne une augmentation de l'activité électrique des récepteurs au froid.

1.5.2) Relaxation musculaire

- Une étude sur des animaux a montré que l'HE de Menthe poivrée inhibe de façon non compétitive les réponses des contractions des muscles lisses du tractus gastro-intestinal induite par la sérotonine et la substance P*. Les deux substances jouent un rôle important dans les mécanismes de régulation nociceptifs du système trigémino-vasculaire responsable de la génération des céphalées.
- Les effets stimulants centraux de la Menthe poivrée pourraient également activer des systèmes antinociceptifs endogènes.
- La Menthe poivrée a un effet sur les muscles lisses, probablement dû à un changement réversible des canaux calciques.
- Dans une étude, l'application d'une solution éthanolique à 10% de Menthol a entraîné une diminution significative de l'activité du muscle temporal (mesure par électromyographie). Or la tension accrue de la musculature péricrânienne est décrite comme un symptôme concomitant de la céphalée de tension.

*1.5.3) Activation de l'hémodynamie**

- L'application d'HE de Menthe poivrée sur une zone du visage entraîne une augmentation du flux sanguin dans les capillaires cutanés. Cet afflux peut être dû à l'effet antagoniste de la Menthe poivrée sur les canaux calciques ou à l'action d'un message afférent nociceptif d'un reflex axonal avec vasodilatation ultérieure.

1.5.4) Inhibition de la douleur et de la sensibilisation

- L'HE de Menthe poivrée entraîne une réduction de l'activation périphérique nociceptive ainsi qu'une réduction de la sensibilité à la chaleur. De plus la sensibilité à la douleur ischémique expérimentale des muscles péricrâniens est considérablement réduite. L'HE de Menthe poivrée a donc une action directe sur les mécanismes nociceptifs.
- D'un point de vue émotionnel, l'utilisation de Menthe poivrée montre que l'expression de l'irritabilité formée par les caractéristiques de l'excitation, de la sensibilité et de la gêne est considérablement réduite. Ce point est important car la perturbation de l'état

mental est un symptôme concomitant des céphalées.

1.5.5) Effets analgésiques périphériques et centraux

- Par voie systémique, le Menthol peut bloquer les canaux calciques et sodiques de la corne postérieure et ainsi diminuer l'excitabilité neuronale et bloquer la transmission synaptique spontanée.
- Localement, on aura un blocage des canaux sodiques à voltage dépendant dans les ganglions de la corne postérieure et réduction de l'excitabilité des fibres nociceptives. Cela va entraîner une diminution de l'allodynie* et de l'hyperpathie* associées à la sensibilisation.

1.6) Conclusion

L'HE de Menthe poivrée présente une bonne alternative aux traitements allopathiques. En effet, l'HE de Menthe poivrée est abordable, facile d'utilisation et présente peu de contre-indications en usage topique. De plus, il y a une rapidité d'action, une absence d'effets secondaires systémiques et on contourne le tractus digestif, ce qui est un avantage en cas de nausées et/ou de vomissements. L'IHS ne mentionne aucun cas de céphalée par abus d'utilisation (contrairement aux médicaments classiques). L'HE de Menthe poivrée peut donc être utilisée en adjuvant aux traitements anti-migraineux allopathiques.

Toutefois, il n'y a à l'heure actuelle que peu d'études contrôlées par placebo pour prouver l'efficacité de la Menthe poivrée dans le traitement de la migraine. En outre, la forte odeur de cette HE peut poser problème en cas d'osmophobie lors d'une crise de migraine.

D'après les études, l'HE de Menthe poivrée serait cependant plutôt un traitement de choix dans les céphalées de tensions.

2) L'huile essentielle de Matricaire, *Matricaria chamomilla* / *Matricaria recutita*

La Matricaire est aussi plus communément appelée Camomille Allemande ou encore Matricaire camomille. C'est une plante annuelle de 50 à 150 cm de hauteur et elle fait partie de la famille des Astéracées. La partie de la plante distillée est la fleur.



Fleurs de Matricaire

L'utilisation des huiles médicinales dans la médecine persane remonte à des milliers d'années. La Camomille est citée comme traitement de la migraine dans de nombreux manuscrits persans. Ses fleurs sont mentionnées comme un bon traitement lorsqu'elles sont prises par voie orale (comme sirop ou thé) ou par voie topique. L'usage topique de l'HE de Camomille dans un véhicule huileux d'huile de sésame est décrit dans certaines pharmacopées traditionnelles [91].

2.1) Composition chimique [92]

Une HE pharmaceutique de Matricaire doit contenir :

- 15 à 45% de β -farnésène (sesquiterpène) ;
- 18 à 42% d' α -bisabolol (alcool sesquiterpénique) ;
- 2 à 20% d'Oxyde d' α -bisabolol (alcool sesquiterpénique) ;
- Moins de 11% de Chamazulène (sesquiterpène) ;
- 1 à 10% d'Oxyde de β -bisabolol (alcool sesquiterpénique) ;
- Moins de 8% de trans α -farnésène (sesquiterpène).

2.2) Utilisations [82 - 92]

Voie d'administration	Utilisation	Âge

Voie cutanée	Oui	> 12 ans
Voie orale	Exceptionnellement et uniquement après avis d'un thérapeute	Adulte
Diffusion	Uniquement mélangé avec d'autres HE	> 7 ans
Inhalation	Oui	> 7 ans

2.3) *Mise en garde [82]*

L'HE de Camomille allemande n'a pas de toxicité particulière en utilisation thérapeutique normale.

Elle est cependant contre-indiquée chez la femme enceinte et en cas d'hormonothérapie à cause de son effet oestrogène-like et en cas de prise d'antidépresseurs et de somnifères à cause de son effet sédatif qui peut se cumuler avec l'effet des médicaments.

En cas d'antécédents allergiques, il faudra déposer une goutte dans le pli du coude afin de vérifier si il y a réaction allergique ou non.

2.3) *Études portant sur la Camomille*

2.3.1) *Mécanismes d'actions attendus [91]*

En vue d'un essai clinique, l'équipe du Professeur Zargaran a étudié les mécanismes possible d'une préparation à base d'HE de Camomille (étude p. 107).

Cette étude de 2014 qui s'intitule « Effet et mécanisme d'action de la Camomille (*Matricaria chamomilla*) en usage topique » montre que l'usage d'une préparation d'HE de Camomille dans un véhicule huileux d'huile de sésame pourrait être un traitement de choix dans le traitement de la migraine.

De part la composition de la préparation, les bienfaits pourraient être les suivants :

- Le Chamazulène et l'apigénine inhibent l'expression de l'Oxyde Nitrique Synthase (NOS) dans les macrophages activés et peuvent entraîner l'inhibition de la libération de Monoxyde d'Azote (NO). Le NO est une molécule qui provoque des migraines car il joue un rôle important dans la stimulation de la sensibilisation centrale.
- Les flavonoïdes et en particulier l'apigénine inhibent les taux de prostaglandines E2 endogènes (PEG2) et peuvent jouer le rôle d'inhibiteur sélectif de la COX-2.

La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est admise comme étant la principale responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. Les inhibiteurs de la COX-2 peuvent bloquer et arrêter le traitement central de la douleur et les neurones nociceptifs périphériques sans les effets indésirables gastro-intestinaux.

- Les polyphénols inhibent les marqueurs pro-inflammatoires des macrophages THP-1 et peuvent donc réduire l'inflammation dans les unités neuro-vasculaires sur le site de la douleur migraineuse. Cet effet anti-inflammatoire est aussi fort que les corticoïdes tel que la cortisone.
- En diminuant les taux de NO, l'HE de Camomille allemande a un effet neuroprotecteur.
- La sésamine contenue dans l'huile de sésame a un effet anti-inflammatoire et va ainsi réduire la douleur de la céphalée. L'huile de sésame n'est donc pas juste un excipient.

En théorie, cette préparation à base d'HE de Camomille allemande et d'huile de sésame est largement utilisable en traitement d'attaque pour les migraines. En usage topique, le délai d'action devrait être très faible car on agit directement sur le site d'action.

De plus, il n'y a pas d'effets indésirables, pas de limites d'utilisations (contrairement aux traitements allopathiques) et aucune difficulté d'observance en cas de nausées ou de vomissements.

2.3.2) *Étude de 2018 sur un Oleogel de Camomille utilisé dans le traitement d'attaque de crises migraineuses sans aura [93]*

2.3.2.1) *Objectif*

L'objectif de cette étude est de déterminer si la préparation à base d'huile essentielle de Camomille dans un véhicule d'huile de sésame est efficace dans la diminution de l'intensité de la douleur lors de crises de migraines sans aura.

Le soulagement des symptômes associés tels que la nausée, le vomissement, la photophobie et la phonophobie sont également étudiés.

L'étude est réalisée sous forme d'un essai clinique croisé, randomisé, en double aveugle et contrôlé par un placebo.

2.3.2.2) *Matériels et méthodes*

- Préparation de l'oleogel

Dans cette étude, l'HE est obtenue via la méthode de Clavenger. Après obtention de l'HE, l'eau servant à la distillation de la plante est mélangée à de l'huile de sésame puis le mélange est chauffé jusqu'à évaporation de l'eau. L'huile de sésame restante est mélangée avec l'huile essentielle afin d'obtenir le produit final.

D'après les analyses, le composé majoritaire est le chamazulène et le composé flavonoïde majoritaire est l'apigénine.

- Critères d'inclusions et d'exclusions

Les sujets devaient avoir entre 18 et 65 ans, être migraineux depuis au moins 1 an et avoir eu leurs premières crises de migraine avant l'âge de 50 ans. De plus les femmes en âge de procréer devaient avoir une contraception efficace.

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- Les personnes avec des troubles neurologiques ;

- Les personnes ayant reçu un traitement prophylactique dans le mois précédent l'essai ;
- Les personnes ayant des maux de têtes sévères qui n'ont pas répondu à 3 traitements de crise ;
- Les personnes ayant au moins 15 jours de crises par mois sur une durée d'au moins 3 mois ;
- Les personnes avec des lésions cutanées au niveau du front et des tempes ;
- Les femmes enceintes ou allaitantes ;
- Les personnes avec des troubles psychiatriques ou suicidaires.

- Données sur les patients

L'âge moyen des patients est de 37 +/- 9,3 ans. Les patients sont diagnostiqués migraineux depuis 10,97 +/- 7,65 ans et leurs nombres de crises par mois est en moyenne de 12,33 +/- 9,21.

Il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes établis.

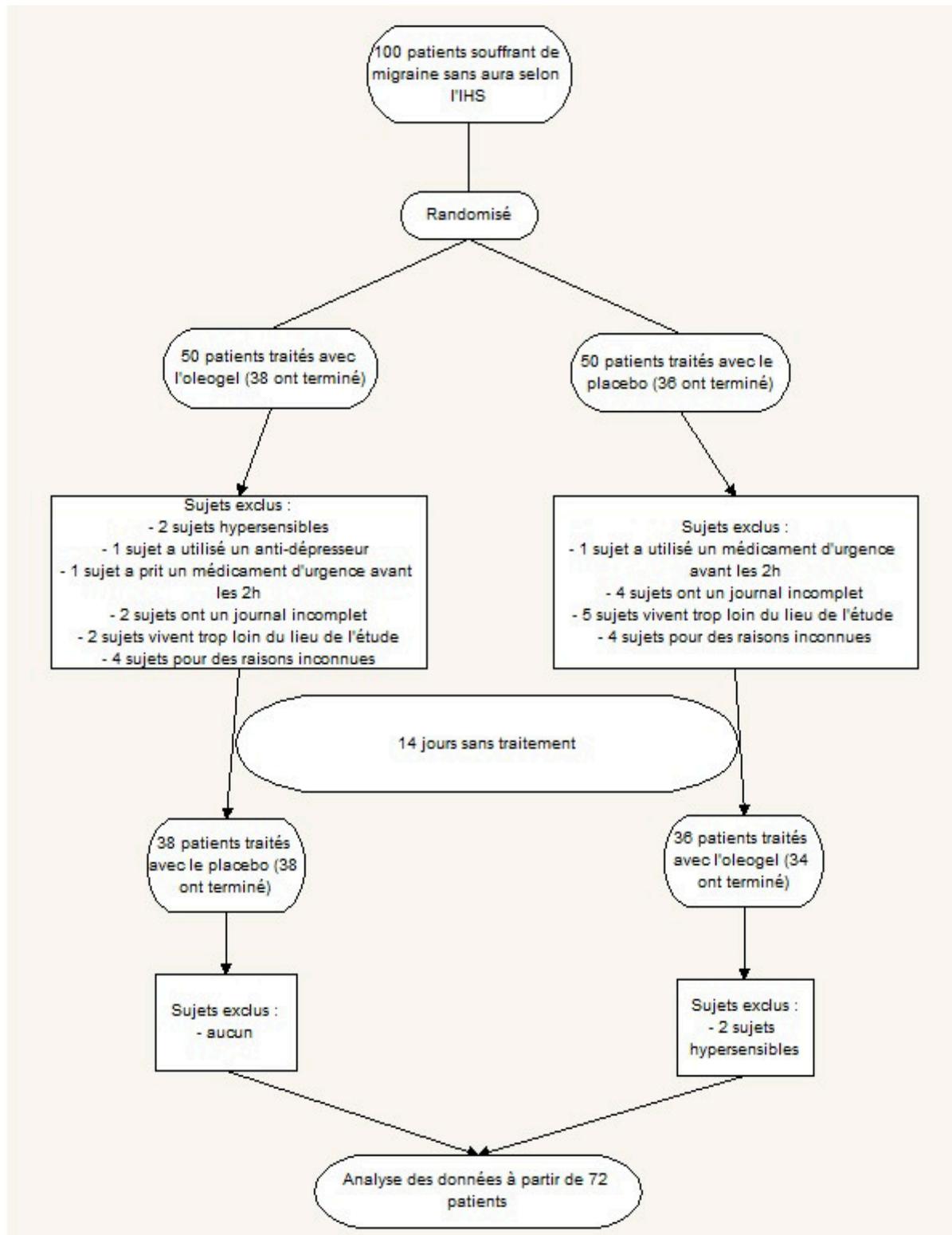
- Déroulement de l'essai

Au début de l'étude, 100 sujets sont répartis en deux groupes. Le premier groupe traitera deux crises de migraines avec la préparation puis deux crises avec le placebo et le deuxième groupe traitera deux crises de migraines avec le placebo puis deux crises avec le traitement.

Au début d'une crise, le patient doit appliquer 2 mL de solution sur le front, les tempes et derrière les oreilles. Ensuite, le patient évalue la douleur à l'aide de l'EVA à t = 0, 15, 30, 45, 60, 120 minutes et à t = 6 et 24h après l'application de la solution.

Toutefois, si la douleur est trop intense, la prise d'un antalgique est possible à t = 2 heures et le patient ne sera plus questionné sur sa douleur dans le cadre de l'étude.

Globalement, l'essai s'est déroulé comme-suit :



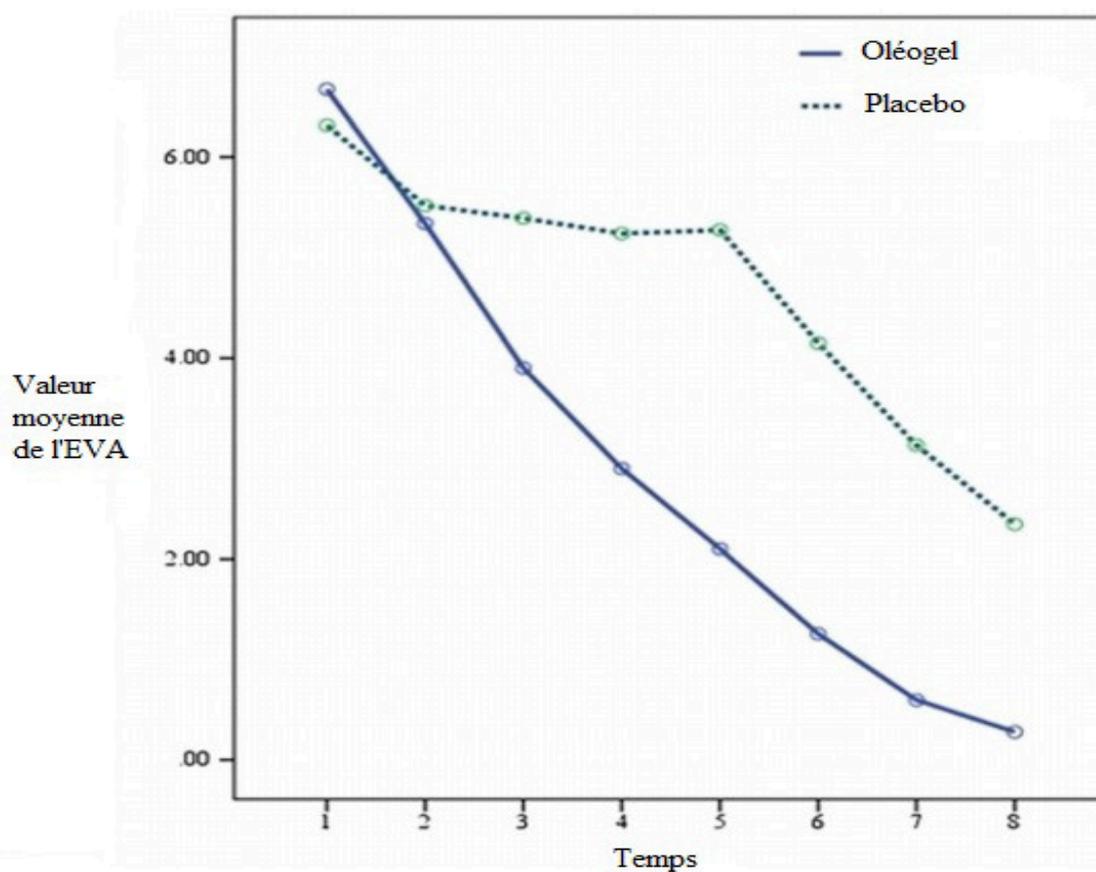
2.3.2.3) Résultats

Sur les 100 patients de départ, 72 patients sont arrivés au terme de l'essai (38 patients du groupe oléogel puis placebo et 34 patients du groupe placebo puis oléogel). Ainsi, 144 crises ont été traitées par l'oléogel et 144 crises ont été traitées par le placebo. Les résultats sont les suivants :

- Au niveau de l'intensité de la douleur après application du traitement :

Évaluation de l'intensité de la douleur	Oléogel	Placebo
Sans douleur 2h après application	42/144 (29,2%)	3/144 (2,1%)
Soulagement des douleurs 2h après application	123/144 (85,4%)	28/144 (19,4%)
Sans douleur 24h après application	35/144 (24,3%)	2/144 (1,4%)
Soulagement prolongé 24h après application	107/144 (74,3%)	15/144 (10,4%)

Voilà graphiquement les valeurs moyennes de l'intensité de la douleur relevées avec l'EVA en fonction du temps passé après l'application de l'Oleogel (Drug) ou du Placebo. (en abscisse, 1 = 0 min, 2 = 15 min, 3 = 30 min, 4 = 45 min, 5 = 60 min, 6 = 2h, 7 = 6h et 8 = 24h)



- Au niveau de la récurrence et de la rechute :

La récurrence est le fait de voir l'intensité de la douleur de migraine augmentée après que celle-ci ait été soulagée par le traitement.

La rechute est le fait de voir la douleur réapparaître après que celle-ci ait été totalement soulagée par le traitement.

	Oléogel	Placebo
Nombre de récurrences	16/123 (13%)	13/28 (46,4%)
Nombre de rechutes	7/42 (16,7%)	1/3 (33,3%)

- Au niveau du soulagement des symptômes associés :

Ici, c'est la population « dans l'intention de traiter » qui est étudiée, c'est-à-dire, que les résultats utilisés ne viennent pas forcément d'un sujet qui a terminé totalement l'étude. Ainsi, le nombre de crises répertoriées est de 292. Sur ces 292 crises, 199 sont associées à des nausées et des vomissements, 151 sont associées à une photophobie et 93 sont associées à une phonophobie.

Amélioration des symptômes associés	Oléogel	Placebo
Nausées et vomissements	85/98 (86,7%)	18/101 (17,8%)
Photophobies	58/73 (79,4%)	16/78 (20,5%)
Phonophobies	34/43 (79%)	17/50 (34%)

2.3.2.4) Discussions

L'étude a montré une diminution significative de l'intensité de la douleur lors de l'utilisation de l'Oleogel par rapport au Placebo ainsi qu'une diminution significative du risque de probabilité de nausées, de vomissements, de phonophobies et de photophobies dans le cadre de crises de migraines sans aura.

En comparant les différentes études, on peut dire que cette solution d'Oleogel est plus efficace que le Menthol à 10% (étude en page 86). De plus, ces résultats peuvent être comparés à une utilisation de Paracétamol intra-veineux ou encore au Dexkétoprofène, à l'Aspirine ou à l'Ibuprofène.

La voie d'administration est un atout certain grâce à sa rapidité d'action et sa facilité d'utilisation. De plus, cette voie pose un réel avantage en cas de nausées et/ou de vomissements. Attention toutefois, 4 patients ont abandonné l'étude à cause d'une hypersensibilité aux traitements. Un patch-test est donc conseillé avant toute utilisation à cause de certaines molécules potentiellement allergisantes (les lactones sesquiterpéniques, l'anthécotulide, le pro-azulène). De plus, l'allergie croisée avec les autres plantes de la famille des Astéracés est possible. Il faut aussi faire attention aux réactions avec l'huile de sésame. En effet, la présence d'oléosine et des protéines de l'huile de sésame peut causer une hypersensibilité retardée. Une hypersensibilité immédiate via les IgE est aussi possible.

Mise à part les réactions d'hypersensibilités, il n'y a pas eu de complications majeures et la tolérance chez les autres sujets est bonne.

Les limites de cette étude est le nombre restreints de sujets. Afin de mieux évaluer l'efficacité de cette préparation, les études suivantes devront inclure un plus grand nombre de patients.

2.4) Conclusion

L'efficacité de la préparation à base d'HE de Camomille allemande dans de l'huile de sésame a été montrée cliniquement et aucune complication majeure ni aucun effet indésirable notable n'ont été rapportés.

C'est donc un remède potentiel pour traiter les patients souffrant de crises de migraines sans aura.

3) L'huile essentielle de Lavande et Lavandin

Dans la grande famille des HE de Lavande, deux types ont fait l'objet d'étude dans le traitement de la migraine : Le Lavandin abrial (*Lavandula hybrida abrialis*) dans le traitement de crise et la Lavande stoechade, encore appelée, la Lavande papillon (*Lavandula stoechas*) dans le traitement de fond de la migraine.

*3.1) Le Lavandin abrial, *Lavandula hybrida abrialis**

Le Lavandin abrial est une espèce issue de l'hybridation entre la Lavande vraie et la Lavande aspic et fait partie de la famille des Lamiacées. L'huile essentielle est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des sommités fleuries [83].



Fleur de Lavandin abrial

3.1.1) Composition chimique [94]

Une huile essentielle de Lavandin abrial doit contenir :

- 6,5 à 14% de 1,8-cinéole (Éther-oxyde) ;
- 0,5 à 3% cis-ocimène (Monoterpène) ;
- 1,5 à 6% de trans-ocimène (Monoterpène) ;
- 28 à 38% de linalol (Monoterpénol) ;
- 6,5 à 14% de camphre (Cétone) ;
- 1,5 à 3,5% de bornéol (Monoterpénol) ;
- 17 à 28,5% d'acétate de linalyle (Ester) ;
- 1 à 2% d'acétate de lavandulyle (Ester) ;
- 1,5 à 3% de β -caryophyllène (Sesquiterpène).

3.1.2) Utilisations [83]

Voie d'administration	Utilisation	Âge
Voie cutanée	Oui	> 12 ans
Voie orale	Oui	> 12 ans
Diffusion	Non	X
Inhalation	Oui	> 12 ans

3.1.3) Mise en garde

De part la forte concentration en Camphre, cette HE sera contre-indiquée avant l'âge de 12 ans ainsi que chez les personnes épileptiques. Elle sera également à utiliser avec une grande prudence chez la femme enceinte à cause de son effet abortif.

L'utilisation sur le long cours sera aussi fortement déconseillée à cause de son effet neurotoxique.

3.1.4) Étude portant sur le sujet

3.1.4.1) Étude de 2012 sur le Lavandin abrial [95]

3.1.4.1.1) Objectif

L'objectif de cette étude est de savoir si l'HE de Lavandin a un intérêt dans la prise en charge de la crise migraineuse. En effet, de nombreuses études ont démontré l'efficacité de l'HE de Lavande dans les troubles de l'humeur et de l'anxiété, comme sédatif, spasmolytique, antihypertenseur, antimicrobien, antifongique, antiseptique et cicatrisant des plaies mais aucune étude ne porte encore sur le traitement de la migraine.

Cet essai est effectué en simple aveugle contre placebo.

3.1.4.1.2) Matériels et méthodes

- Données sur les patients

Un total de 47 patients, diagnostiqués migraineux par l'IHS, sont inclus dans l'étude. Il y a 34 femmes et 13 hommes. L'âge moyen est de 30 +/- 8,5 ans.

- Données sur les préparations

La composition de l'HE a été analysée par chromatographie en phase gazeuse. L'HE contient du linalol (33,25%), de l'acétate de linalyle (35,35%), du camphre (17,77%), du bornéol (4,26%), du γ -terpinène (0,16%), du 1,8-cinéole (8,1%), de l' α -pinène (0,13%), du β -pinène (0,14%) et du limonène (0,26%).

Une solution d'huile de paraffine sera utilisée comme placebo.

- Déroulement de l'essai

Aux premiers signes de migraine, les patients devaient mettre 2 à 3 gouttes d'HE au niveau de leur lèvre supérieure et en humer les vapeurs pendant 15 minutes. Ils devaient ensuite évaluer l'intensité de leur douleur toutes les 30 minutes pendant 2 heures, après l'application des médicaments, à l'aide de l'EVA. Les scores de l'EVA correspondaient au douleur suivantes :

- un score de 0 = pas de douleur ;
- un score de 1 à 4 = douleur légère ;
- un score de 5 à 6 = douleur modérée ;
- un score de 7 à 10 = douleur sévère.

Les symptômes associés aux crises de migraines étaient également étudiés (nausées, vomissements, photophobie et phonophobies).

Chaque patient devait suivre ce protocole sur 6 crises de migraines. De plus il leur était interdit de prendre un tout autre antalgique dans les 2 heures suivant l'application du médicament ou du placebo.

Remarque : la réduction de l'intensité de la douleur équivaut au passage d'une douleur sévère

ou modérée à une douleur légère ou sans douleur.

3.1.4.1.3) Résultats

Sur les 28 patients du groupe Lavandin, 129 crises ont été traitées et sur les 19 patients du groupe contrôle, 68 crises ont été traitées. Tous les patients n'ont donc pas utilisé le traitement prévu pour chaque crise. En moyenne, dans le groupe Lavandin, l'HE a été utilisée 4,6 +/- 1,9 fois et dans le groupe contrôle 3,6 +/- 1,8 fois au lieu de 6 fois.

- Au niveau de la réponse globale

Dans le groupe HE, 92 crises sur 129 ont répondu totalement ou partiellement au Lavandin (soit 71%). Les patients ont eu une réduction de la douleur dans les laps de temps suivants :

- 5% ont répondu positivement dans les 30 minutes suivant l'application de Lavandin ;
- 20% ont répondu positivement entre 30 et 60 minutes après application de Lavandin ;
- 32% ont répondu positivement entre 60 et 90 minutes après l'application de Lavandin ;
- 43% ont répondu positivement entre 90 et 120 minutes après l'application de Lavandin.

Dans le groupe contrôle, 32 crises sur 68 ont répondu au placebo (soit 47%) dont 89% ont répondu dans les 2 heures suivant l'application du placebo.

On observe donc que plus de personnes répondent au Lavandin par rapport au placebo et la vitesse de diminution de l'intensité de la douleur est également plus rapide dans le groupe Lavandin (résultats significatifs d'après le test du χ^2 avec $p = 0,001$ pour le groupe Lavandin et $p < 0,001$ pour le groupe placebo).

Remarque : Il a été observé une récurrence des crises, 24 heures après l'application du traitement, dans 5 cas dans le groupe lavandin.

- Au niveau de la réduction de l'intensité de la douleur

Dans le groupe Lavandin, la douleur a diminué en moyenne de 3,6 +/- 2,8 point sur l'EVA.

Dans le groupe contrôle, la douleur a diminué en moyenne de 1,6 +/- 1,6 points sur l'EVA.

La lavandin montre donc une réduction de la douleur significative par rapport au placebo (d'après le test de Wilcoxon-Mann-Whitney avec $p < 0,0001$).

- Au niveau des symptômes associés

Dans le groupe Lavandin, il y a eu une amélioration des symptômes dans 74% des crises et dans 58% des crises dans le groupe contrôle (résultats significatifs d'après le test du χ^2 avec $p < 0,0001$).

3.1.4.1.4) Discussion

La Lavandin a un effet positif sur la diminution de la douleur par rapport au placebo. Pour renforcer le fait que l'HE produit un effet similaire voire meilleur que les traitements allopathiques, voici quelques données de littérature :

- 70% des patients répondent au Sumatriptan en sous-cutanée (71% pour la Lavandin) ;
- 59% des crises répondent aux Triptans *per os* d'après une méta-analyse* ;
- La Paracétamol est efficace dans 52% des cas au bout de 2 heures d'après un essai clinique randomisé ;
- D'après une méta-analyse, l'Aspirine 1000 mg et le Naproxène 500 mg a la même efficacité que le Sumatriptan dosé à 100 mg.

Bien que les critères utilisés ne soient pas les mêmes dans toutes ces études, cet essai montre que le Lavandin peut potentiellement avoir une efficacité égale voire supérieure aux Triptans *per os*.

Il faut toutefois faire attention car il semblerait que le Lavandin entraîne une récurrence des douleurs.

L'HE de Lavandin reste donc un traitement de choix et sans danger particulier.

Afin de confirmer ces résultats, il est conseillé de faire des essais cliniques supplémentaires en comparant l'efficacité de l'HE de Lavandin aux traitements allopathiques.

3.1.4.1.5) Conclusions

Le Lavandin pourrait être utilisé en complément des traitements analgésiques classiques et peut être très utile dans le soulagement des symptômes associés.

3.2) La Lavande stœchade (ou Lavande papillon), Lavandula stœchas

La Lavande stœchade est une plante originaire du bassin méditerranéen et plus particulièrement au niveau des îles Stœchades d'où elle tient son nom. Elle fait partie de la famille des Lamiacées et on distille les sommités fleuris.

3.2.1) Composition chimique [92]

L'HE de Lavande stœchas doit contenir :

- 25 à 42% de Fenchone (Cétone) ;
- 12 à 28% de Camphre (Cétone) ;
- 10 à 16% de 1,8-cinéole (Éther-oxyde) ;
- 2 à 14% de Linalol (Monoterpénol).

3.2.2) Utilisations [92]

Voie d'administration	Utilisation	Âge
Voie cutanée	Oui	> 7 ans
Voir orale	Uniquement sur avis d'un	Adulte

	spécialiste	
Diffusion	Non	X
Inhalation	Non	X

3.2.3) *Mise en garde [92]*

L'HE de Lavande papillon est contre-indiquée chez les personnes ayant des troubles cardiaques. De plus, cette huile étant abortive, elle est contre-indiquée chez les femmes enceintes.

La forte concentration en Cétone contre-indique sont utilisation chez les enfants de moins de 6 ans, les femmes allaitantes et les personnes épileptiques.

Il est également préférable de diluer à 20% lors d'une utilisation cutanée et aussi vérifier le risque allergique dans le pli du coude.

3.2.4) *Étude portant sur le sujet*

3.2.4.1) *Étude de 2016 sur la Lavande stœchade [96]*

3.2.4.1.1) *Objectif*

Le but de cette étude est de définir l'efficacité de la Lavande stœchade en prophylaxie dans le traitement de la migraine sans aura. Cet essai est effectué en double aveugle et est contrôlé par un placebo.

Dans cette étude, le changement du score MIDAS, la fréquence et l'intensité des maux de tête vont être évalués.

3.2.4.1.2) Matériels et méthodes

- Données sur les patients

Les patients ont entre 15 et 50 ans et sont diagnostiqués migraineux selon l'IHS (migraine sans aura). Ils ont entre 2 à 8 crises de migraines par mois et ce, depuis au moins un an.

Tous les patients sont déjà sous Propranolol dosé à 40 mg par jour en traitement de fond mais aucun autre traitement prophylactique n'est utilisé.

Les femmes en âge de procréer devaient avoir une contraception efficace pour éviter tous risques de malformation du nouveau-né.

Les critères d'exclusions sont les suivants : tous patients avec un autre type de maux de tête, les femmes enceintes ou allaitantes, les patients souffrant d'hypertension artérielle, les patients ayant une dysfonction hépatique ou rénale, les patients utilisant d'autres plantes, les patients utilisant d'autres traitements prophylactiques, les sujets dépressifs ou ayant des troubles psychiatriques, les sujets n'ayant pas pris la Lavande pendant plus de 3 jours pendant l'étude, les sujets ayant un traitement anti-cancéreux aigu plus de deux fois par semaine.

- Préparation de l'HE et du Placebo

L'HE de Lavande stœchade est dissoute dans un solvant hydroalcoolique (rapport Éthanol / Eau = 80 / 20). La solution finale a un volume de 20 mL avec le rapport HE / solvant égale à 1 / 3.

Le Placebo est une solution hydroalcoolique mélangée avec des colorants afin qu'il ait le même aspect que la solution de Lavande.

- Déroulement de l'étude

L'étude comprend 60 patients répartis en deux groupes égaux (30 patients dans le groupe Lavande et 30 patients dans le groupe contrôle). Les patients recevaient la prescription du médecin puis recevaient la préparation ou le placebo via le pharmacien, qui était le seul à savoir si le médicament donné était l'HE ou le Placebo.

Chaque patient devait prendre 10 gouttes de la préparation dans une tasse d'eau et la boire tous les soirs et ce, pendant une durée de 3 mois.

- Documents à remplir par les patients

Les patients devaient aussi remplir le questionnaire MIDAS (annexe 1) avant le début du traitement et après 3 mois de traitement. Pour rappel, le questionnaire MIDAS comptabilise les jours d'activités normales perdus à cause de la migraine. De plus, les patients devaient répondre à deux questions supplémentaires concernant le nombre de jour de migraines endurés et la gravité de celle-ci. La gravité de la migraine est évaluée en fonction de l'intensité de la douleur ressentie, elle est notée de 0 à 10, 10 étant l'intensité la plus forte.

- Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec SPSS® version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

3.2.4.1.3) Résultats

Sur les 60 patients de départ, 55 ont terminé l'étude, 27 dans le groupe Lavande et 28 dans le groupe contrôle. A noter qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (d'après le t-test avec $p < 0,05$).

- Au niveau du score MIDAS

Les scores MIDAS avant et après les 3 mois de traitements sont les suivants :

Score MIDAS (en jours)	Lavande	Placebo
Avant le traitement	41,07 +/- 10,95	41,33 +/- 11,74
Après 3 mois de traitement	18,10 +/- 5,87	29,18 +/- 9,62

- Évolution du grade du score MIDAS

Dans le groupe Lavande, 26 patients étaient au grade IV et au bout de 3 mois de traitements, les scores MIDAS sont les suivants :

- 3 personnes ont arrêté l'essai ;
- 5 personnes étaient au grade IV ;
- 19 personnes étaient au grade III.

Dans ce même groupe, 4 patients étaient au grade III et au bout de 3 mois de traitements, les scores MIDAS sont les suivants :

- 3 personnes étaient au grade II ;
- 1 personne était au grade I.

- Au niveau de la fréquence des crises

Évaluation du nombre de crises par mois	Groupe Lavande	Groupe Placebo
Avant le traitement	7,32 +/- 1,12	7,22 +/- 1,05
Après 1 mois de traitement	3,46 +/- 0,83	5,00 +/- 1,35
Après 3 mois de traitements	2,28 +/- 0,76	4,14 +/- 1,04

Dans le groupe Lavande, la fréquence des crises a été respectivement réduite de 52,73% le premier mois et de 68,85% au bout du 3^{ème} mois de traitements.

Dans le groupe contrôle, la fréquence des crises a été respectivement réduite de 30,75% le premier mois et de 42,66% au bout du 3^{ème} mois de traitement.

- Au niveau de l'intensité des migraines

Évaluation de l'intensité des douleurs	Groupe Lavande	Groupe Placebo
Avant le traitement	7,03 +/- 1,13	7,00 +/- 1,27
Après 1 mois de traitement	4,14 +/- 1,23	5,15 +/- non fourni
Après 3 mois de traitements	3,35 +/- non fourni	4,66 +/- 0,91

Dans le groupe Lavande, l'intensité des douleurs a été respectivement réduite de 41,1% le premier mois et de 52,35% au bout du 3^{ème} mois de traitement.

Dans le groupe contrôle, l'intensité des douleurs a été respectivement réduite de 26,43% le premier mois et de 33,43% au bout du 3^{ème} mois de traitement.

3.2.4.1.4) Conclusions

Les résultats montrent que l'HE de Lavande stœchade entraîne une réduction de la fréquence et de la sévérité des migraines. Cela est très prometteur pour la suite.

Cependant, dans cette étude, l'HE de Lavande stœchade est utilisée avec un traitement au Propranolol. Ces deux traitements peuvent avoir une action synergique sur la migraine. Cette possibilité ne doit pas être exclue.

Cette étude étant de petite ampleur, une nouvelle étude à plus grande échelle, randomisée, contrôlée par placebo et en n'utilisant que de la Lavande en traitement de fond est nécessaire afin de confirmer ces résultats.

Conclusion

La migraine est une pathologie handicapante, autant sur le plan professionnel que personnel. Une crise de migraine peut durer des heures, des jours, voire des semaines. Il existe des symptômes associés à la crise de migraine (phonophobie, photophobie, nausées et/ou vomissements) qui sont également très invalidants pour le patient.

C'est une pathologie très complexe dont tous les mécanismes ne sont pas encore connus. La prise en charge est donc extrêmement difficile et dépend de chaque patient.

Il existe deux types de médicaments pour traiter la migraine :

- Le traitement de crise visant à soulager le patient au moment d'une attaque de migraine.
- Le traitement de fond visant à diminuer la fréquence et/ou l'intensité des migraines.

Bien que certains traitements améliorent grandement la qualité de vie des patients, aucun traitement conventionnel ne soigne réellement la maladie.

L'utilisation de traitements complémentaires ou alternatifs pourrait être une solution pour soulager au mieux ces personnes migraineuses.

Les HE sont utilisées et utilisables dans de très nombreuses pathologies et peuvent donc être une option supplémentaire pour traiter cette pathologie tout en respectant les précautions d'emplois car mal utilisées, les HE peuvent être dangereuses.

Trois HE ont été étudiées dans le traitement de la crise de migraine (la Menthe poivrée, La Matricaire camomille et le Lavandin abrial). Les résultats sont très satisfaisants par rapport au placebo. Celles-ci se sont montrées plus efficaces et plus rapides dans le soulagement des douleurs et des symptômes associés que le placebo. Seule la Menthe poivrée n'a pas eu un réel impact sur les symptômes associés.

Au niveau du traitement de fond, les études n'ont porté que sur l'HE de Lavande stœchade. Au terme des trois mois de tests, la Lavande stœchade a réduit de manière significative l'intensité et la fréquence des crises de migraines par rapport au placebo.

L'ensemble de ces résultats montre bien que les HE peuvent être utilisées en complément, voir à la place des traitements allopathiques conventionnels. Cependant, à l'heure actuelle, très peu d'études cliniques sont réalisées. C'est le cas de la migraine, pour laquelle malgré des résultats très concluants, le petit nombre de patients inclus dans chaque essai clinique limite grandement le niveau de preuve de leurs potentielles actions. D'autres essais cliniques à plus grande échelle seraient nécessaires afin de confirmer cette efficacité.

Une question demeure... Les HE sont utilisées depuis des milliers d'années et leur efficacité ne cesse d'être prouvée. Malgré cela, aucun grand laboratoire n'investit massivement dans les recherches et aucune médiatisation n'est faite sur le sujet.

Pourquoi donc les HE (et les produits naturels en général) sont laissées de côté par tous ces géants alors que l'on sait qu'elles ont de nombreux effets bénéfiques pour notre santé ?

Glossaire (par ordre alphabétique)

Allodynie : L'allodynie est une douleur déclenchée par un stimuli qui est normalement indolore.

Astrocyte : Les astrocytes sont des cellules gliales du système nerveux central. Elles assurent une diversité de fonctions importantes, notamment sur le support et la protection des neurones.

Ataxie : Trouble de la coordination des mouvements d'origine neurologique.

Bloc auriculo-ventriculaire : Un bloc auriculo-ventriculaire est défini comme un trouble de conduction de l'influx nerveux au niveau de la jonction auriculo-ventriculaire, c'est-à-dire entre l'oreillette et le ventricule.

Bradycardie : C'est un trouble du rythme cardiaque qui décrit un rythme cardiaque anormalement faible (soit un rythme du cœur inférieur à 60 battements par minute).

Comorbidité : Le terme comorbidité désigne des maladies et/ou divers troubles s'ajoutant à une maladie initiale. Ces maladies secondaires peuvent être directement dues à la première ou, au contraire, ne pas avoir de liens apparents avec celle-ci.

Double aveugle : Ni le patient, ni le médecin ne savent si le traitement donné est le vrai traitement ou le placebo.

Électroencéphalogramme : Examen qui permet de mesurer l'activité électrique du cerveau.

Essai clinique croisé : Un groupe A et un groupe B reçoivent respectivement un traitement 1 et un traitement 2. Ensuite, après un laps de temps défini, le groupe A reçoit le traitement 2 et le groupe B reçoit le traitement 1.

Extravasation : Une extravasation est le passage anormal d'un liquide de son canal adducteur vers les tissus environnants, soit par rupture du canal, soit par diffusion (par exemple un épanchement d'urine en-dehors de sa voie excrétrice).

Foramen ovale perméabale : C'est un type d'anomalie du cœur et plus précisément de la cloison située entre les deux atria, entraînant une communication entre ces deux dernières. Il est possiblement impliqué dans diverses maladies, notamment la survenue d'AVC chez des sujets jeunes.

Hémodynamie : C'est la science des propriétés physiques de la circulation sanguine.

Hyperpathie : L'hyperpathie est une sensation douloureuse anormalement ressentie face un stimuli répétitif, et persistant à l'arrêt de l'excitation.

Magnétoencéphalographie : méthode de mesure des champs magnétiques générés par les neurones du cerveau. Elle permet une visualisation in situ de l'activité cérébrale.

Méta-analyse : C'est une démarche scientifique systématique combinant les résultats d'une série d'études indépendante sur un problème donné, selon un protocole reproductible. Cela permet une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre des cas étudiés et de tirer une conclusion.

Randomisé : Les patients sont mis aléatoirement dans un groupe 1 ou un groupe 2.

Substance P : La substance P est un neuropeptide de la classe des tachykinines. Lors d'un stimuli douloureux, la substance P est libérée par les terminaisons des fibres nociceptives et va se fixer sur des récepteurs spécifiques ; cela va activer des neurones au niveau de la corne postérieure de la moelle.

Tmax : C'est le temps maximal pour atteindre la Cmax (concentration maximale observée).

Tomographie par émission de positons : technique qui relève de la scintigraphie. Elle permet de détecter les positons produits par une substance radioactive administrée aux patients. La TEP fournit une image précise de l'activité cellulaire à l'intérieur du tissu observé.

Bibliographie

- 1 Recognition and Therapeutic Management of Migraine, in France : Results of FRAMIG 3, a French Nationwide Population-Based Survey, in 2004.
- 2 Abdelkader el-Hasnaoui, et Anne-Françoise Gaudin. « La migraine en France: 10 ans après: étude GRIM 2000 ». Montrouge: J. Libbey Eurotext, 2004.
<file:///C:/Users/Utilisateur/Desktop/Th%C3%A8se/article/epidemiologie.pdf> internet consulté en juin 2018.
- 3 D. Levy-Chavagnat, « La migraine, une céphalée primitive particulière » actualité pharmaceutique n°502, Janvier 2011.
- 4 A. Fumal, thèse « Le rôle du cortex cérébral dans la physiopathologie des migraines: analyse par potentiel évoqué visuel et stimulation magnétique transcrânienne », 2007.
<http://bictel.ulg.ac.be/ETD-db/collection/available/ULgetd-04012007-152411/unrestricted/theseFumal.pdf>
- 5 Site internet de la IHS : <http://www.ihs-headache.org/home-and-news>, consulté en juin 2018.
- 6 The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)
<file:///C:/Users/Utilisateur/Desktop/Th%C3%A8se/article/maux%20de%20tete/classification%20maux%20de%20tete%202013%20anglais%20180p.pdf>
- 7 M. Camp, A. Kleinschmidt, « Céphalées » – HUG – DMCPRU – Service de médecine de premier recours – 2013.
- 8 Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD « Migraine-current understanding and treatment ». N Engl J Med 346:257–270, 2002.
- 9 G. Geraud « Physiopathologie de la migraine » mai 2010.
- 10 A. Bouchet, J. Cuilleret, « Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle , Volume 1- Le système nerveux central, la face, la tête et les organes des sens », 1991, p.51-52.
- 11 Elaine N. Marieb, Katja Hoehn, « Troisième partie - Régulation et intégration des processus physiologiques, Anatomie et physiologie humaines » - Adaptation de la 9e édition américaine, Pearson, 2014.
- 12 Géraud G, Denuelle M, Fabre N, « Tomographie par émissions de positons dans la migraine ». Rev Neurol 161:66670, 2014.
- 13 Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, « Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex ». Proc Natl Acad Sci U S A 98(8):4687–4692, 2001.
- 14 Site internet : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine>, consulté en mai 2018.
- 15 <https://www.passeportsante.net> sur le nerf trijumeau, consulté en décembre 2018.
- 16 A. Pradalier « Migraine et gastro-entérologie » 2003.
- 17 Radat F., Stress et migraine, Revue neurologique, 2013, 169, 406-412
- 18 Becker WJ., Weather and migraine: Can so many patients be wrong, Cephalalgia, 2011, 31, 4, 387-390
- 19 Brennan, K C, Emily A Bates, Robert E Shapiro, Je katerina Zyuzin, William C Hallows, Yong Huang, Hsien-Yang Lee, et al. « Casein kinase 1 mutations in familial migraine and advanced sleep phase ». Science translational medicine 5, numéro 183, mai 2013.
- 20 Lanteri-Minet, « Qualité de vie et impact de la migraine » Montrouge: John Libbey Eurotext, p. 3-82, 2007.

- 21 Yang M., Rendas-Baum R., Varon S., Kosinski M. « Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine, Cephalalgia », 2010.
- 22 <https://www.novartis.fr/actualites/communiqués-de-presse/la-migraine-une-maladie-parfois-handicapante-et-couteuse>, internet consulté en mars 2019.
- 23 <http://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/la-migraine>, internet consulté en mars 2019.
- 24 Bousser MG, Ducros A, Massiou . Migraine et céphalées. Rueil-Malmaison : Doin ; 2005.
- 25 Géraud G., Fabre N., Lanteri-Minet M., Valade D. Les céphalées en 30 leçons. Issy- les-Moulineaux : Masson ;2009.
- 26 Valade D. Chronic migraine. Douleur et analgésie. 2010.
- 27 A. Faivre, T. La Folie, A. Dagain, E. Doche, C. Curet, D. Wybrecht, P. Bounolleau et P. Alla. «An extended migraine. » Revue médicale de Bruxelles, juin 2011, p 533-535.
- 28 Kurth, Tobias, J Michael Gaziano, Nancy R Cook, Giancarlo Logroscino, Hans-Christoph Diener, et Julie E Buring. « Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Women ». 112 JAMA: The Journal of the American Medical Association 296, numéro 3, juillet 2006.
- 29 W.J. Becker, Review article « Acute migraine treatments in adults », juin 2015
- 30 Site internet pharmacorama « <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/eicosanoides-agonistes-antagonistes-paf/inhibiteurs-cyclooxygenases-ains-paracetamol-inhibiteur-cox-3/> » consulté en février 2019
- 31 <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>, site internet consulté en février 2019.
- 32 Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant. M. Lanteri-Minet, D. Valade, G. Geraud, C. Lucas, A. Donnet 2013.
- 33 https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf internet consulté en février 2019.
- 34 <https://www.vidal.fr/substances/6759/dihydroergotamine/> internet consulté en février 2019
- 35 <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/triptans> internet consulté en février 2019
- 36 https://www.vidal.fr/recommandations/1478/migraine/prise_en_charge/ internet consulté en février 2019
- 37 Hien Ha, PharmD, Annika Gonzalez MD. « Migraine Headache Prophylaxis » 2019
- 38 SD. Silberstein, Review article « Preventive Migraine Treatment » 2015.
- 39 Headache, Migraine Prophylaxis. [Kumar A1](#), [Kadian R1](#). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2018-.2018 Jun 1.
- 40 <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> internet consulté en février 2019
- 41 <https://www.vidal.fr/recommandations/> internet consulté en juin 2018
- 42 Kälín, P. « [The common butterbur (Petasites hybridus)-portrait of a medicinal herb] ». Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde = Research in complementary and natural classical medicine10 Suppl 1, avril 2003
- 43 <https://www.aan.com/Guidelines/home/GetGuidelineContent/545> internet consulté en février 2019
- 44 <http://lecrat.fr/> internet consulté en février 2019
- 45 <https://headachesociety.ca/wp-content/uploads/2017/12/Pringsheim-prophyl-guideline-CJNS-2012.pdf> internet contulté en février 2019

- 46 [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/(offset)/3) internet consulté en février 2019.
- 47 Cours d'aromathérapie, A. Wahl, université de Poitiers, 2014.
- 48 Conférence du docteur Goeb à la faculté de pharmacie de Poitiers, novembre 2017.
- 49 Baudoux D, Bredam., Zhiri A. Aromathérapie scientifique : Huiles essentielles chémotypées. 1^{er} éd. Belgique : J.O.M, 2012. 88 p.
- 50 AFSSAPS. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles[En ligne]. Mis à jour en mai 2008. [Consulté en septembre 2018]. Disponible à l'adresse : <<http://antafirma.eu/images/afssaps.pdf>>
- 51 Zhiri A, Baudoux D, Bredam. Huiles Essentielles Chémotypées. Saintes (Belgique) : J.O.M, 2012. 88 p.
- 52 Baudoux D, Blanchard JM, Malotaux AF. Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française : Soins palliatifs. 1^e éd. Luxembourg : Inspir, 2006. 318 p.
- 53 <http://www.phytosunaroms.com/nos-engagements-qualit%C3%A9> internet consulté en février 2019.
- 54 <https://www.pranarom.com/blog/a-propos/aromatherapie/criteres-de-qualite-des-huiles-essentielles-2> internet consulté en février 2019.
- 55 Labels et Huiles Essentielles [Internet]. Disponible sur: <https://www.compagnie-des-sens.fr/labels-huiles-essentielles/> internet consulté en en septembre 2018.
- 56 <https://agriculture.gouv.fr/lagriculture-biologique-ab> internet consulté en février 2019.
- 57 Huiles essentielles: la qualité et les labels au service de la prescription [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [septembre 2018]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2015/11/03/huiles-essentielles-la-qualite-et-les-labels-au-service-de-la-prescription_223571
- 58 <https://www.pranarom.com/fr/nos-produits/conseils-d-utilisation> internet consulté en mars 2019
- 59 Raynaud J. Prescription et conseil en aromathérapie.Paris : Tec & Doc, 2006. 247 p.
- 60 The safety in aromatherapy - Aromathrapy science - Pharnaceutical Press 2006 [Internet]. [septembre 2018]. Disponible sur: <http://www.pharmpress.com/files/docs/aromascich07.pdf>
- 61 Pacchioni I. Aromatherapia : Tout sur les huiles essentielles. Paris : Aroma Thera, 2014. 351 p.
- 62 Raynaud J. Prescription et conseil en AROMATHERAPIE. Editions TEC & DOC - EM inter - Lavoisier; 2006.
- 63 D. Festy. Ma Bible des Huiles Essentielles. Editions Leduc.s, 2015.
- 64 Ollier C. Aromathérapie - Le bon usage. Le moniteur du Pharmacien, cahier II n°2767; 2009.
- 65 <https://www.pranarom.com/blog/guide-sante-beaute-huiles-essentielles/nez-et-gorge/inhalation-processus-millenaire-contre-affections-ori> internet consulté en février 2019.
- 66 Baudoux D. L'aromathérapie : Se soigner par les huiles essentielles. Nouvelle édition : Amyris, 2008.
- 67 Wichtl M, Anton R. Plantes thérapeutiques - Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique - (2^o Edition). Editions TEC & DOC-EM inter. 2003.
- 68 Barnes J, A Anderson L, Phillipson JD. Herbal Medicines, Third Edition. Pharmaceutical Press; 2007
- 69 The safety in aromatherapy - Aromathrapy science - Pharnaceutical Press 2006 [Internet]. [septembre 2018]. Disponible sur: <http://www.pharmpress.com/files/docs/aromascich07.pdf>
- 70 Sonam Chouchan, Kanika Sharma, Sanjay Guleria « Antimicrobial activity of some essential oils – Present status ans futur perspectives » Août 2017.

- 71 Franchomme P, Penoel D. L'aromathérapie exactement - Encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles. R. Jollois; 2001.
- 72 Faucon M. Traité d'aromathérapie scientifique et médicale : Fondements et aide à la prescription. Paris : Sang de la Terre et Médical, 2012. 880 p
- 73 <https://www.passeportsante.net> sur l'HE d'Eucalyptus citronnée consulté en septembre 2018.
- 74 <https://www.compagnie-des-sens.fr/huile-essentielle-lavandula-stoechas/> internet consulté en février 2019
- 75 Couic-Marinier F. Huiles essentielles : l'essentiel - Conseils pratiques en aromathérapie pour toute la famille au quotidien. 2013.
- 76 Bruneton J. Pharmacognosie : Phytochimie : Plantes médicinales. 4e éd. Paris : Tec & Doc, 2009. 1269 p.
- 77 Baudoux D, Blanchard JM, Malotaux AF. Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française : Soins palliatifs. 1e éd. Luxembourg : Inspir, 2006. 318 p.
- 78 Mailhebiau P. La nouvelle aromathérapie : Caractérogologie des essences et tempéraments humains. 2e éd. Jakin, 1999. 640 p.
- 79 Baudoux D. L'aromathérapie : Se soigner par les huiles essentielles. 1e éd. Biarritz : Atlantica, 2000. 223 p.
- 80 Baudoux D, Blanchard JM, Malotaux AF. Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française : Soins palliatifs. 1e éd. Luxembourg : Inspir, 2006. 318 p.
- 81 Annelise Lobstein, Françoise Couic-Marinier, Huile essentielle de menthe poivrée, 2016
- 82 Internet : <https://www.passeportsante.net> consulté en novembre 2018.
- 83 P. Goeb et D. Pesoni . Livre « huile essentielle, guide d'utilisation ». Janvier 2010.
- 84 Benjamin KLIGER, Sapna Chaudhary, Peppermint Oil, 2007.
- 85 Dresser GK, Wachter V, Wong S, et al. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. Clin Pharmacol Ther 2002.
- 86 Dresser GK, Wachter V, Ramtoola Z, Cumming K, Bailey DG. Peppermint oil increases the oral bioavailability of felodipine and simvastatin. Amer Soc Clin Pharmacol Ther Ann Meeting, March 24-27, 2002.
- 87 A. Borhani Haghighi, S. Motazedian, R. Rezaii, Cutaneous application of menthol 10% solution as an abortive treatment of migraine without aura ; a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossed-over study, 2010.
- 88 A. St. Cyr, A. Chen, K. Bradley, H. Yuan, S. Stilberstein, W. Young, Efficacy and tolerability of STOPAIN for a migraine attack, 2015.
- 89 <https://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-homeopathie> internet consulté en mars 2019.
- 90 H. Göbel, A. Heinze, Oleum menthae piperitae (Pfefferminzöl) in der Akuttherapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp. 2016.
- 91 A. Zargaran, A. Borghani-haghighi, P. Faridi, A. Daneshamouz, G. Kordafshari, A. Mohagheghzadeh. « Potential effect and mechanism of action of topical Chamomille (*Matricaria chamomilla* L.) oil on migraine headache : A medical hypothesis », 2014.
- 92 Internet « <https://www.compagnie-des-sens.fr> ». Janvier 2019.
- 93 A. Zargaran, A. Borghani-Haghighi, M. Salehi-Marzijarani, P. Faridi, S. Daneshamouz, A. Azadi, H. Sadeghpour, A. Sakhteman, A. Mohagheghzadeh. « Evaluation of the effect of topical chamomille (*Matricaria chamomilla*) oleogel as pain relief in migraine without aura : a randomized, double-blind, placebo-controlled,

crossover study », 2018.

94 Bulletin d'analyse fourni par Phytosun Aroms sur le Lavandula hybrida. Août 2017.

95 P. Sannejad, M. Saeedi, A. Shoeibi, A. Gorji, M. Abbasi, M. Foroughipour « Lavender essential oil in the treatment of migraine headache : A placebo-controlled clinical trial » 2012.

96 S. Rafie, F. Namjoyan, F. Golfakhrabadi, F. Yousefbeyk, A. Hassanzadeh « Effect of lavender oil as a prophylactic therapy for migraine : A randomized controlled clinical trial » Janvier 2016.

97 Z. Harel, G. Gascon, S. Riggs « Supplementation With Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Management of Recurrent Migraines in Adolescents », 2002.

Schéma

Fig 1 : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brainareas.jpg>

Fig 2 : <http://www.medecine-globale.ch/cephalee-trigeminoautonomique/>

Fig 3 : <http://www.ihs-headache.org/ichd-guidelines>

Fig 4 : <http://www.ihs-headache.org/ichd-guidelines>

Fig 5 : <http://lesamisdemikhy.org/gliome-infiltrant-du-tronc-cerebral/>

Fig 6 : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-hypothalamus-4133/>

Fig 7 : <http://lesamisdemikhy.org/gliome-infiltrant-du-tronc-cerebral/>

Fig 8 : <http://cargocollective.com/anatomy1/brain-diagram>

Fig 9 : <https://fr.dreamstime.com/illustration-stock-anatomie-du-nerf-trijumeau-image55488785>

Fig 10 : <https://slideplayer.fr/slide/10283008/>

Fig 11 : W.J. Becker, Review article « Acute migraine treatments in adults », juin 2015

Fig 12 : W.J. Becker, Review article « Acute migraine treatments in adults », juin 2015

Fig 13 : Arbre décisionnel pour le traitement aiguë de la migraine

Fig 14 : SD. Silberstein, Review article « Preventive Migraine Treatment » 2015

Fig 15 : Hien Ha, PharmD, Annika Gonzalez MD. « Migraine Headache Prophylaxis » 2019

Fig 16 : SD. Silberstein, Review article « Preventive Migraine Treatment » 2015

Fig 17 : SD. Silberstein, Review article « Preventive Migraine Treatment » 2015

Fig 18 : <https://www.aromabio.fr/hydrolats.html>

Annexe 1 : questionnaire MIDAS

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

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

On détermine 4 grades :

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

Annexe 2 : l'échelle HIT-6 (1/2)

	Jamais	Rarem ent	De temps en temps	Très souvent	Tout le temps
Lorsque vous avez des maux de tête, la douleur est-elle intense ?					
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 ?					
Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous allonger ?					
Au cours de ces 4 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) trop fatigué(e) pour travailler ou effectuer vos activités quotidiennes à cause de vos maux de tête ?					
Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous éprouvé un sentiment de « ras-le-bol » ou d'agacement à cause de vos maux de tête ?					
Au cours de ces 4 dernières semaines, votre capacité à vous concentrer sur votre travail ou vos activités quotidiennes a-t-elle été limitée à cause de vos maux de tête ?					
TOTAL					
Pour calculer le score total, additionnez les points obtenus pour chaque colonne	6 points	8 points	10 points	11 points	13 points

Annexe 2 : l'échelle HIT-6 (2/2)

Ce test permet d'évaluer l'impact des migraines sur la vie quotidienne (travail, loisirs, vie sociale...)

score à 60 ou plus	les maux de tête ont un impact majeur sur la vie quotidienne, nécessité de revoir la prise en charge immédiatement.
score entre 56 et 59	les maux de tête ont un impact important sur la vie quotidienne, nécessité de réévaluer la prise en charge dans les meilleurs délais.
score de 50 à 55	les maux de tête ont un certain impact sur la vie quotidienne, nécessité de réévaluer la prise en charge après quelques semaines de d'autosurveillance
score égal ou inférieur à 49	les maux de tête ont un impact faible sur la vie quotidienne, il n'est pas nécessaire de modifier la prise en charge, des tests d'évaluation seront refaits à intervalles réguliers.

Annexe 3 : Agenda des crises

Mois :

Nombre de comprimé(s) par mois :

Profil de crise				Traitement			
Jours	Durée de la migraine (en heures)	Intensité + / ++ / +++	Symptômes associés (N, V, IB, IL)	Facteurs déclenchants	Nom du médicament	Nombre de comprimé(s)	Réurrence (Oui/Non)
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							

N = nausées • V = vomissements • IB : intolérance au bruit • IL : intolérance à la lumière

SERMENT DE GALIEN

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Résumé

De nos jours, les huiles essentielles sont de plus en plus utilisées à des fins thérapeutiques. Dans le même temps, de nombreux patients poussent les portes des officines de ville pour des maux très divers et variés.

Parmi ces maux, la migraine revient très fréquemment. Que ce soit en automédication ou munies d'une ordonnance, de nombreuses personnes se traitent à l'aide de médicaments.

La migraine est une pathologie extrêmement complexe et tous ses mécanismes n'ont pas encore été totalement résolus par la science. C'est pourquoi, la prise en charge de la migraine est difficile. Certains patients rencontrent beaucoup de difficultés à traiter convenablement cette pathologie et d'autres patients ne supportent simplement pas le traitement médicamenteux.

La recherche de médecine alternative ou complémentaire se révèle être une bonne option pour soigner au mieux les patients migraineux. C'est vers les huiles essentielles que nous allons nous orienter.

Après avoir étudié la migraine et ses traitements allopathiques, nous nous tournerons vers les généralités sur les huiles essentielles pour ensuite finir sur l'étude des différents essais cliniques réalisés sur le sujet.

Mots-clés :

Aromathérapie – Huile essentielle – Migraine – Traitement – Menthe poivrée – Matricaire camomille – Lavandin abrial – Lavande stœchade.