

# Medicaments de la migraine (avec quelques mots sur les autres céphalées)

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales  
Faculté de médecine et de médecine dentaire  
Université catholique de Louvain  
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. A. Spinewine (avec modifications)

# Migraine :

- 1. Définitions**
- 2. Epidémiologie**
- 3. Physiopathologie**
- 4. Les traitements**
- 5. Les autres céphalées**

## La migraine : définitions



1. La migraine est un désordre neurologique chronique qui se manifeste par des épisodes de maux de tête sévères accompagnés le plus souvent de nausées, vomissements et d'une augmentation de réactivité aux stimuli sensoriels.
2. La migraine n'est pas une « maladie » classique mais elle représente un mécanisme patho-physiologique qui se trouve activé plus fréquemment et plus intensément chez les personnes qui en souffrent.

# Les formes cliniques de la migraine

- Migraine sans aura (grande majorité)
- Migraine avec aura
  - Présence de symptômes neurologiques focaux (visuels ou sensoriels, positifs ou négatifs, qui perdurent entre 5 et 60min)
- Migraine hémiplégique familiale
- Migraine ophtalmique
- Migraine avec complications
  - Migraine chronique ou mal migraineux
  - Infarctus migraineux



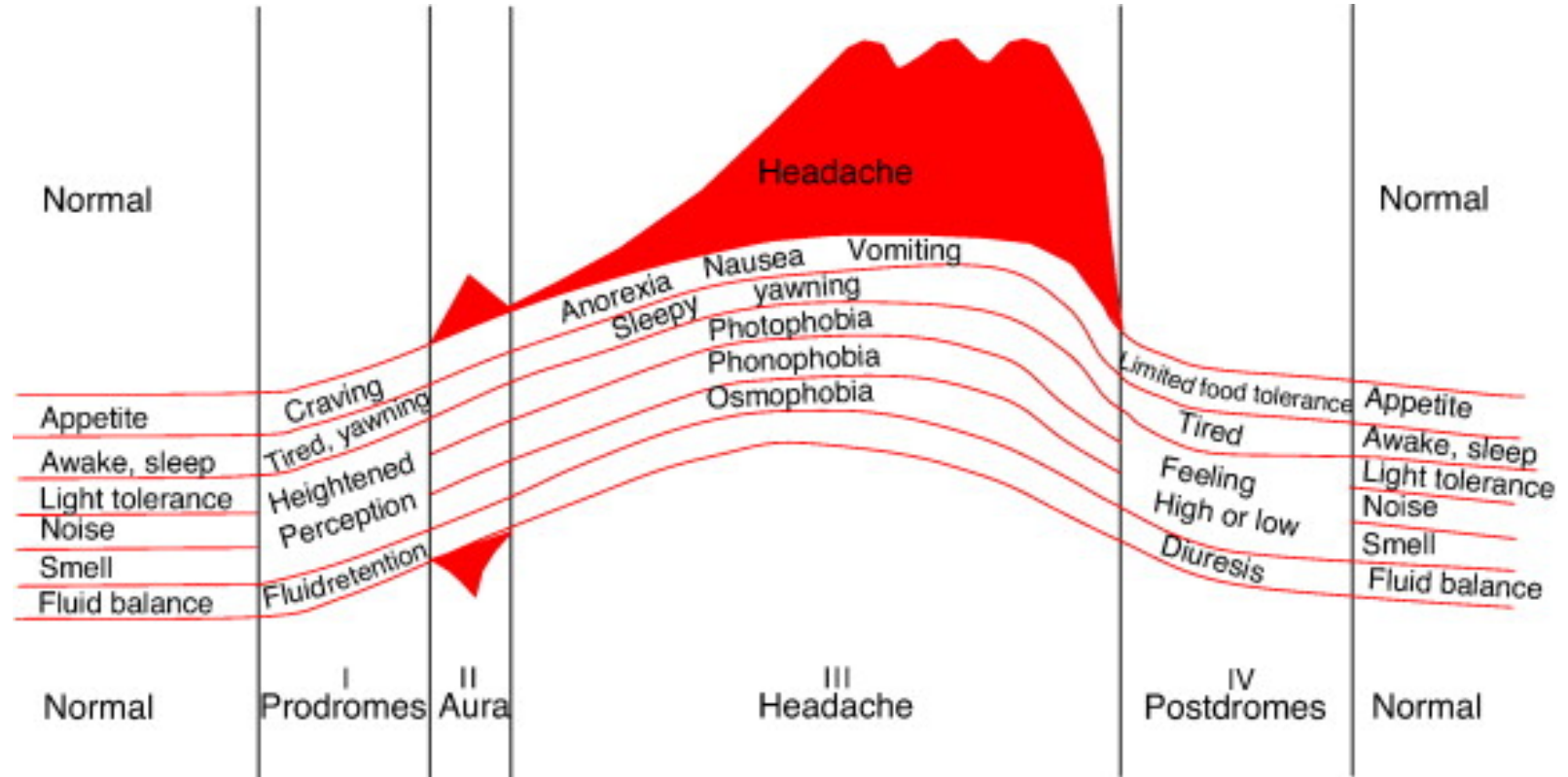
## Définition par critères (en résumé)

Migraine sans aura = céphalée qui :

- persiste de 4 à 72h
- correspond à au moins deux des critères suivants :
  - douleur unilatérale (hémicranie)
  - céphalée lancinante ou pulsatile
  - douleur modérée à sévère
  - douleur exagérée par l'effort ou les activités habituelles
- est accompagnée d'au moins un des symptômes suivants:
  - nausées
  - vomissements
  - intolérance aux bruits ou à la lumière



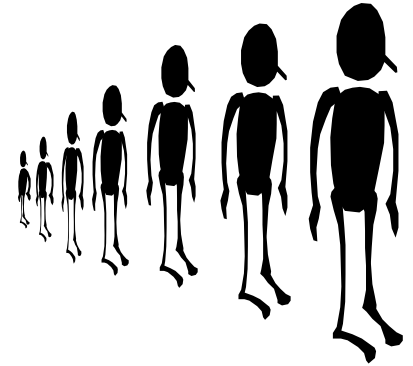
# Les différentes phases cliniques de la migraine



1. Phase prémonitoire : les prodromes
2. L'aura
3. Les phases douloureuses
4. La résolution
5. Les postdromes



## La migraine : épidémiologie

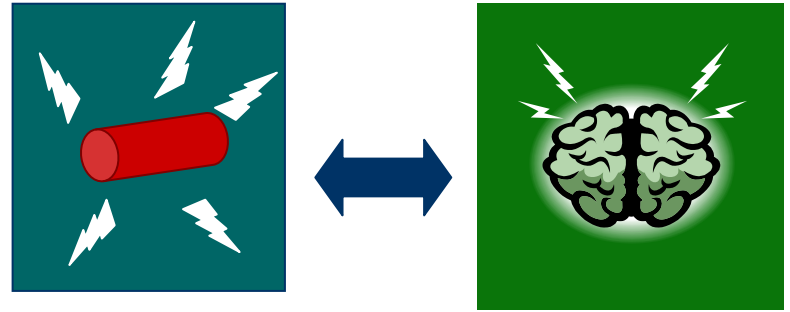


→ Prévalence (selon les études):

- 10-20% de la population (?)
- prédominance chez la femme (2 à 3X)
- prédominance chez les jeunes adultes



# La migraine : Physiopathologie



## Maladie neuro-vasculaire :

- Le désordre primaire est d'ordre neurologique
- Il est accompagné d'effets vasculaires

→ La douleur résulte probablement de nocicepteurs vasculaires et méningés, associée à une modulation des centres de la douleur.

### Niveau vasculaire:

Vaisseaux de la pie-mère  
Vaisseaux de la dure-mère  
Vaisseaux intracrâniens  
Anastomoses artérioveineuses  
Veines

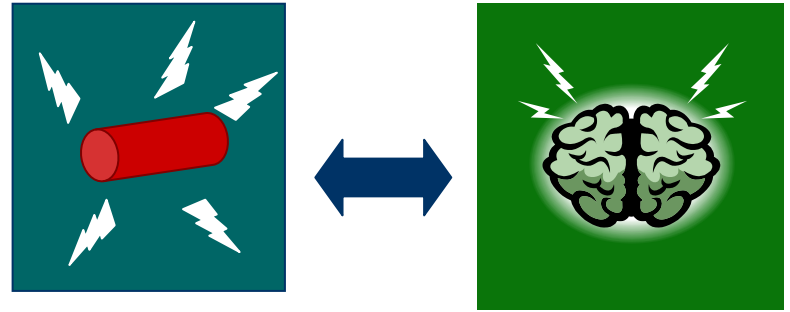
- Dilatation aiguë
- Inflammation neurogène

### Niveau nerveux (nerf trijumeau):

Noyau spinaux  
Projections vers les vaisseaux céphaliques  
Projections vers le cortex et le thalamus



# La migraine : Physiopathologie



**Réflexe trigémino-vasculaire:** à l'origine de la céphalée → libération de peptides vasoactifs responsables (cgrp, substance P) de l'inflammation neurogène au niveau des méninges (vasodilatation artérielle, activation orthodromique des fibres du trijumeau...)

## Eléments initiaux:

- Situé dans les structures corticales quand aura: « dépression corticale propagée » (hypoperfusion + hyperexcitabilité neuronale progressant des régions postérieures vers l'avant, implication du NO?).
- Situé dans les structures limbiques sous corticales dans les MSA (hyperactivité anormale).

## Rôle des récepteurs sérotoninergiques

récepteurs 5 HT1: inhibiteurs de la transmission de la douleur au niveau du SNC .

Récepteur 5 HT1 D alpha localisé sur les terminaisons nerveuses du trijumeau: inhibiteur de la libération des neuropeptides à l'origine de l'inflammation neurogène (Mais plus encore le 5HT1 B?).

# Prévention

- La migraine la plus simple à traiter est celle qu'on a évité...
  - Exclure une céphalée par abus d'antalgiques (et sevrage si nécessaire)
  - Apprendre à reconnaître les stimuli déclencheurs
  - Adapter l'hygiène de vie
  - Adapter l'alimentation

# Éléments favorisants ou déclencheurs

## Les facteurs de risque

- **Facteurs psychiques** : contrariétés, stress, émotion, situation de détente brutale (migraine du WE)
- **Facteurs endogènes** :
  - hormonaux (ménopause, grossesse, menstruations (migraine cataméniale))
  - Jeûne (hypoglycémie de la mi-journée)
  - Fatigue, sommeil trop prolongé
- **Facteurs alimentaires**
- **Facteurs sensoriels** (lumière clignotante, décor rayé d'une pièce, odeurs, bruits, ...)
- **Facteurs climatiques et l'altitude**
- **Facteurs de risques** : age, sexe
- **Myopie.**
- **Allergies (?)**



# Éléments favorisant ou déclencheurs

## Les facteurs de risque



- **Prise de médicaments**

**Dérivés nitrés**

**Antagonistes calciques**

**Cimétidine**

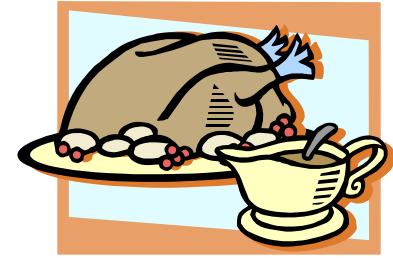
**Fluoxétine et analogues**

**Dérivés oestrogéniques**

- pilule contraceptive

- thérapie substitutive

# Eradication des facteurs déclenchants : Alimentation



Élément déclencheur

Caractéristiques

Sources alimentaires

Tyramine	Naturellement présente dans certains aliments	Fromages vieillis (parmesan, cheddar...) Vins rouges Crème sûre, sauce soya
Caféine	Stimulant	Café, thé Boissons gazeuses Chocolat
Aspartame	Substitut du sucre dans les produits faibles en calories	Soft drinks « diet » Desserts « légers » Bonbons et gommes sans sucre
Nitrites	Conservation des viandes et charcuterie	Pepperoni, salami Jambon, bacon, saucisses Poissons fumés
Glutamate monosodique (MSG)	Rehausseur de saveur des produits transformés	Mets chinois Soupes en conserve Mets congelés
Autres aliments	...	Agrumes, ananas, raisins Choucroute, pois chiches, oignons Bière, levure

# Les traitements - Principes

## Trois principes de base :

- **Eradication des facteurs déclencheurs**
- **Traitement de la crise**
- **Traitement de fond à visée prophylactique**
  - Fréquence des crises (Très important si plus de deux crises par semaine pour éviter les céphalées par abus de médicament.)
  - Caractère invalidant des crises (accompagnées d'hémi-parésie ou aphasie).
  - Réponse au traitement de crise
  - Co-morbidités (contre-indications ou indications similaires)



Le patient doit être conscient des objectifs différents de ces deux types de traitements .



- Risque d'inefficacité en cas de prise au coup par coup du traitement de fond.
- Risques de surdosage ou d'accoutumance en cas de prise continue du traitement de crise

# Traitement de la crise non-spécifiques



- 1<sup>er</sup> Palier:

→ antalgiques simples

- AAS : 650-1000mg : p.o.
- **paracétamol** : 500-**1000mg** : p.o. ou voie rectale
- Ibuprofène : 200-1200mg : p.o., voie rectale
- Naproxène : 750mg -1250mg : p.o., voie rectale

(niveau de preuve plus faible)

- Diclofénac : 50-100mg : p.o., voie rectale
- Paracétamol et AAS + caféine (100 à 130mg)
- Paracétamol 400mg+ AAS 500mg

## Traitements non-spécifiques

À associer ou non à des gastroprocinétiques en sirop, comprimés ou suppos (dompéridone 20mg ou métoclopramide 10mg) (niveau de recommandation B)

# Traitements de la crise spécifiques



- Les « vasoconstricteurs »

- Agonistes de la sérotonine

- Triptans → efficacité démontrée chez 60% des non-répondeurs aux AINS (niveau de preuve A)
    - Dérivés de l'ergotamine : pas un premier choix!





# Ergotamine Dihydroergotamine

**Vasoconstriction périphérique généralisée → artères cérébrales**  
**Action non-spécifique: récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques et alpha-adrénergiques**

## Tartrate d'ergotamine :

- Résorption GI faible :
  - améliorée en association avec la caféine (p.o.)
  - voie rectale
- Demi-vie longue 20h !!
- Métabolisme hépatique (Cyp3A4) → interactions

**Effet vasoconstricteur de longue durée → effet cumulatif si prises répétées**  
**P.O. : limiter la prise d'ergotamine à 6mg/crise (P.O.; 4mg/voie rectale) et 10mg/semaine**

## Mésilate de dihydroergotamine :

- Action vasoconstrictrice plus modérée.
- Biodisponibilité élevée par voie nasale et parentérale (im/sc)
- Métabolisme hépatique (Cyp3A4) → interactions

**Posologie:**

- Spray nasal : 1mg (=1 pulv dans chq narine) à renouveler 1 X si nécessaire après 15-30min
- max : 4mg/j
- Injectable: IM/SC : 1mg par prise → max 2/j ; 8mg/semaine



# Ergotamine et dihydroergotamine



## → Effets indésirables :

Nausées, vomissements → +++ (stimulation de l'area postrema)

Refroidissement des extrémités, paresthésie, angor

Spasmes vasculaires → nécrose (ergotisme)

Fibrose (plèvre, péricarde), valvulopathies → si usage chronique

## → Contre-indications :

Affections coronaires, affections vasculaires périphériques

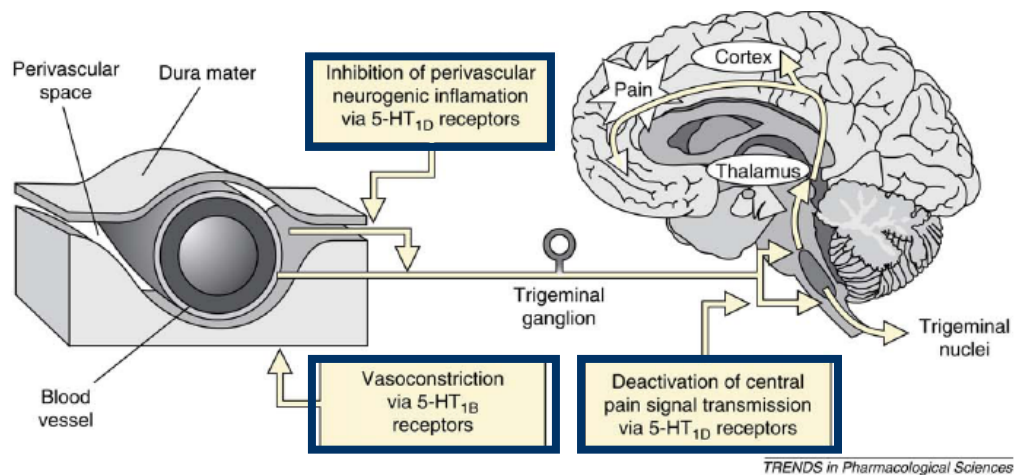
Insuffisance rénale et hépatique

Grossesse (hypoxie fœtale et effet ocytotique)

Association avec macrolides (érythromycine, ...), sumatriptan et zolmitriptan

Association aux beta-bloquants non-sélectifs

# Les triptans : agonistes des récepteurs 5HT-1



**Les 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> ont été identifiés :**

• **Au niveau périphérique :**

**vaisseaux du complexe trigémino-vasculaire**

**terminaisons sensibles du trijumeau (au niveau présynaptique → inhibition de la libération des peptides vasodilatateurs)**

• **Au niveau central :**

**complexe trigéminé du tronc cérébral**

**→ Efficacité sur : douleur, phono-photophobie, nausées.**

# Comparaison des différents triptans

Tableau 1: Efficacité des différents triptans comparés au sumatriptan 100 mg. Minerva-F-2 19/11/02 20:59 Page 21

	Effet sur les céphalées**	Disparition de la douleur**	Permanence de la disparition de la douleur	Récidives
Sumatriptan 25 mg	=	=	↓*	=
Sumatriptan 50 mg	=	=	=	=
Zolmitriptan 2,5 mg	=	=	=	=
Zolmitriptan 5 mg	=	=	=	=
Naratriptan 2,5 mg	=	=	↓*	=
Rizatriptan 5 mg	=	=	=	↑*
Rizatriptan 10 mg	=	↑*	↑*	↑*
Eletriptan 20 mg	=	=	↓*	=
Eletriptan 40 mg	=	=	=	↓*
Eletriptan 80 mg	↑*	↑*	↑*	↓*
Almotriptan 12,5 mg	=	=	↑*	=
Frovatriptan 2,5 mg	↓*	=	=	=

\* Résultat significativement meilleur (↑) ou moins bon (↓) de l'efficacité/récidives versus sumatriptan 100 mg.

\*\* Pour l'effet sur les céphalées ou la disparition de la douleur, les gains thérapeutiques sont comparés.

# Les triptans

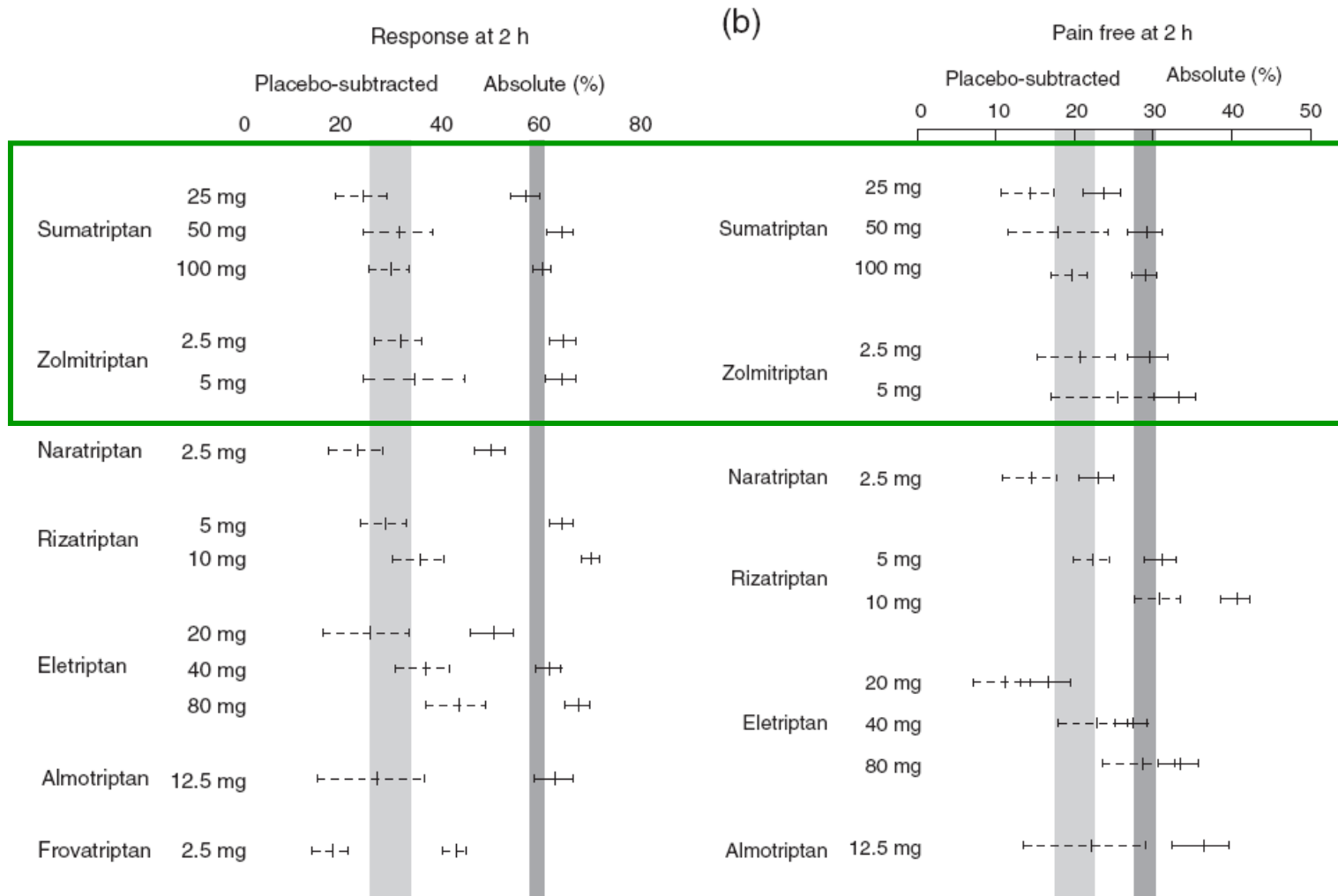


Figure 1 Headache response (a) and pain free after 2 h (b) after seven oral triptans. The shaded area indicates the 95% confidence intervals for sumatriptan 100 mg both for absolute responses and placebo-subtracted results (from (38) with permission from the publisher).

# Posologie

	sumatriptan	naratriptan	zolmitriptan
voies d'administration	orale, sc, nasale, rectale	orale	orale
t max	1 h	2-3 h ←	1-2 h
biodisponibilité	15 %	70 % ←	40 %
t 1/2	2 h	6 h ←	2-3 h
dose			
orale	50-100 mg (max 300/24h)	2.5 mg (max 5 / 24 h)	2.5- 5 mg (max 5 / 24 h)
sc	6 mg (max 12/24 h)		
nasale	20 dans 1 narine (max 40 / 24 h)		
rectale	25 mg (max 50/24h)		

soulagement rapide

irritation locale

# Traitement pharmacologique de la crise

Traitement de crise :

- Prise le plus précocement possible (mais pas pendant l'aura).
- Posologie suffisante :  
La posologie n'est pas fixe, elle diffère d'un individu à l'autre, déterminée par tâtonnements, posologie souvent élevée.
- Voie d'administration !
- Associations !



## Les triptans : effets indésirables



- **Sensation de lourdeur /d'oppression dans la poitrine sans altération de l'ECG**
- **Bronchoconstriction**
- **Spasmes oesophagiens**
- **Spasmes coronariens : rares**
  
- **Accidents vasculaires (poussées hypertensives, crises d'angor, ...- → observations ponctuelles**
  
- **Nausées –vomissements**
- **Troubles du gout (+ rare)**
- **Paresthésies**
- **Sensation de chaleur généralisée**



## Les triptans : contre-indications



- **Affections vasculaires**  
( affections coronariennes, maladies vasculaires périphériques, HTA non-contrôlée, antécédents d'AVC, risque CV élevé)
- **Grossesse – allaitement**
- **Réactions d'hypersensibilités :**
  - réactions croisées chez les allergiques aux sulfamidés (NaraT, SumaT, AlmoT)
  - Œdème angioneurotique : RizaT
- **Insuffisance hépatique sévère (NaraT, EleT, AlmoT, FrovaT, SumaT, RizaT)**
- **Insuffisance rénale sévère (NaraT, EleT, ZolmiT, RizaT)**



- **Utilisation de E/DHE ou d'un autre triptan:**

- risque accru de spasmes coronariens et poussées hypertensives)
- 24h entre la prise d'E/DHE et la prise d'un triptan
- 6h entre la prise d'AlmoT, RizaT, SumaT et ZolmiT et E/DHE
- 24h entre la prise d'EliT, FrovaT ou NaraT et E/EHD

- **Utilisation de molécules à action « sérotoninergique »**

- syndrome sérotoninergique
  - IRS
  - IMAO : 15j d'arrêt avant la prise d'un triptan (surtout si triptan métabolisé par MAO-A)

- **Utilisation de molécules inhibitrices de CYP)**

- Elitriptan et inhibiteurs du CYP3A4 : ketokonazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, inhibiteurs de protéases
- ZolmiT et FrovaT et inhibiteurs du CYP1A2 : fluvoxamine, cimétidine, quinolones
- RizaT et Propanolol: compétition pour MAO-A : ½ dose et 2h entre les prises ou métoprolol

# Syndrome sérotoninergique

## Mécanisme :

- Hyperactivité sérotoninergique centrale

## Causes :

- Médicamenteuses / interactions, le plus souvent / substances les plus fréquemment en cause : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine + carbamazépine + IMAO + antidépresseurs tricycliques, triptans + inhibiteurs de la recapture de la sérotonine/noradrénaline
- Dysfonctionnement au niveau du cytochrome CYP2D6.

## Signes :

- Troubles du comportement (agitation, confusion, désorientation, somnolence, coma)
- Troubles moteurs (myoclonies, rigidité, incoordination, ataxie)
- Troubles végétatifs (fièvre, tachycardie, fluctuations tensionnelles, diarrhée)
- Signes de gravité (épilepsie, arythmie ventriculaire)
- Les créatinines kinases sont normales ; il n'y a pas d'hyperleucocytose.

# Traitement de fond



- **Instauration :**

- Fréquence > 2 crises sévères par mois
- Crises invalidantes
- conséquences socio-professionnelles +++
- Défaut de réponse satisfaisante au traitement de crise

- **Objectifs :**

- prévenir la survenue d'une crise
- diminuer la fréquence des crises
- diminuer la durée des crises
- diminuer la sévérité des crises
  
- Améliorer la réponse aux traitements aigus
- Améliorer la qualité de vie et la productivité entre les crises.
- Eviter la transition vers une migraine chronique
- Eviter les céphalées par abus de médicament

## Traitement de fond



- **Traitement non-médicamenteux (voir avant)**
  
- **Traitement médicamenteux :**
  - $\beta$ -bloquants → **propranolol** (pas d'ASI !)
  - Antidépresseurs → **amitryptiline**
  - Antiépileptiques → **valproate** / topiramate
  - Antagonistes du Ca → flunarizine
  - Antisérotoniergiques → methysergide

# Traitement de fond de 1<sup>ère</sup> intention

Substances	Dose journalière	Niveau
<b>Bêta-bloquants</b>		
Metoprolol	50–200 mg	A
Propranolol	40–240 mg	A
<b>Inhibiteurs des canaux calciques</b>		
Flunarizine	5–10 mg	A
<b>Médicaments antiépileptiques</b>		
Acide valproïque	500–1800 mg	A
Topiramate	25–100 mg	A

Consensus INAMI 2009

# Traitement de fond de 2de intention

<b>Substances</b>	<b>Dose journalière</b>	<b>Niveau</b>
Amitriptyline	50–150	B
Naproxène	2 x 250–500	B
Petasites	2 x 75	B
Bisoprolol	5–10	B

# Les autres céphalées primaires courantes

## Céphalées de tension

- Douleur ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :
  - constrictive/pesante/non pulsatile,
  - intensité légère à modérée,
  - localisation bilatérale,
  - pas d'aggravation par l'activité physique simple,
  - absence de vomissements et de nausées importantes,
- Pas plus d'un des signes associés suivants
  - inappétence,
  - photophobie,
  - phonophobie.

## Céphalées en grappe (cluster headache)

- Crises de douleur unilatérale, (péri-) orbitaire ou temporale, persistant 15-180 minutes en l'absence de traitement ;
- Au moins un des phénomènes suivants :
  - oeil rouge,
  - oeil larmoyant,
  - nez bouché,
  - rhinorrhée,
  - sudation du visage ou du front,
  - myosis,
  - ptosis,
  - œdème des paupières.

La fréquence des crises varie de 1 tous les 2 jours à 8 chaque jour



## Cas particulier de la migraine cataméniale



- Migraine se présentant sous la forme d'épisodes survenant entre 2 à 3 jours avant le début des règles et jamais à une autre période du cycle.
- La migraine cataméniale est souvent réfractaire au traitement. Les crises sont plus longues et plus sévères.
- Origine : la baisse du taux œstrogènes en dernière phase du cycle menstruel peut être un facteur déclenchant → En cas de migraine exclusivement ou principalement cataméniale, un traitement préventif peut être instauré au moment des règles:
  - une oestrogénothérapie substitutive (timbres transdermiques d'estradiol (100µg), appliqués plusieurs jours avant le début des règles et durant celles-ci) ou une contraception « en continu » peut dès lors diminuer la fréquence des crises.
- Traitement : AINS (**rôle des prostaglandines** dans les autres symptômes), Triptans, DHE

# Céphalées secondaires

- la fièvre
- les désordres métaboliques (hypoglycémie, hypercapnie, hypoxie, etc)
- les affections ORL
- la dysfonction temporo-mandibulaire
- l'artérite temporale
- la méningite
- la méningo-encéphalite, le neuropaludisme
- les traumatismes crâniens
- les douleurs cervicogènes
- les affections vasculaires
  - - hémorragie sous-arachnoïdienne
  - - hématome sous-dural
  - - thrombose des sinus
- les processus expansifs cérébraux (néoplasies, abcès)
- la poussée hypertensive
- le glaucome aigu
- la méningite chronique
- chez le patient VIH positif
- les névralgies
  - - névralgie du trijumeau
  - - névralgie d'Arnold
  - - névralgie post-herpétique
- causes rares

# Les autres types de céphalées

- **Céphalées de tension (psychogènes):**
  - Persistance d'une céphalée de fond
  - Personne « anxieuse »
  - Tension musculaire des muscles de la nuque
  
- **Céphalée par l'abus de médicaments :**
  - Accoutumance → majoration des céphalées
  - La stratégie visant à administrer un traitement étape par étape prévient l'évolution chronique de la migraine provoquée par abus de médicaments.

# Back-up

## Définition par critères



Diagnostic criteria for migraine without aura according to ICHD, 2

- A. At least two attacks fulfilling criterion B
- B. Migraine aura fulfilling criteria B and C for one of the subforms 1.2.1–1.2.6
- C. Not attributed to another disorder
  - 1.2.1 Typical aura with migraine headache
    - A. At least two attacks fulfilling criteria B–D
    - B. Aura consisting of at least one of the following, but no motor weakness:
      1. Fully reversible visual symptoms including positive features (e.g. flickering lights, spots or lines) and/or negative features (i.e. loss of vision)
      2. Fully reversible sensory symptoms including positive features (e.g. pins and needles) and/or negative features (i.e. numbness)
      3. Fully reversible dysphasic speech disturbance
  - C. At least two of the following:
    1. Homonymous visual symptoms and/or unilateral sensory
    2. At least one aura symptom develops gradually over  $\geq 5$  min and/or different aura symptoms occur in succession over  $\geq 5$  min
    3. Each symptom lasts  $\geq 5$  min and  $\leq 60$  min
- D. Headache fulfilling criteria B–D for 1.1 begins during the aura or follows aura within 60 min
- E. Not attributed to another disorder.

- A. At least five attacks fulfilling B–D
- B. Headache attacks lasting 4–72 h (untreated or unsuccessfully treated)
- C. Headache has at least two of the following characteristics:
  1. Unilateral location
  2. Pulsating quality
  3. Moderate or severe pain intensity
  4. Aggravation by or causing avoidance of routine physical activity
- D. During headache at least one of the following:
  1. Nausea and/or vomiting
  2. Photophobia and phonophobia
- E. Not attributed to another disorder

***International classification of headache disorders 2<sup>nd</sup> edition (IHS, International Headache Society).***

# Mesures de prévention non-pharmacologiques



## Hygiène de vie :

- Alimentation régulière et équilibrée
- Hydratation suffisante
- Modération de la consommation d'alcool .
- Rythmes de vie réguliers (sommeil en suffisance).
- Exercice.
- Diminution du stress

# Traitement de fond : $\beta$ -bloquants



- $\beta$ -bloquants (**sans ASI**)
  - propranolol
  - métoprolol (cardio-selectif)
  
  - timolol
  - (nebivolol (cardio-selectif): 1 seule étude)
- Efficacité préventive : 60% patients - 1<sup>er</sup> choix stt si apparition de la migraine liée au stress
- Diminue la fréquence, la durée et l'intensité des crises
- Effets non-proportionnels aux effets bradycardisants!
- Effets secondaires : fatigue, dépression, nausées, insomnie
- Contre-indications : I.C., hypotension, asthme, diabète
- Initiation et arrêt progressifs du traitement
- Si pas d'effet après 3 mois → modifier le traitement

## Traitement de fond : antagonistes calciques



### • Flunarizine :

- Dose de 10 mg/j supérieure au placebo et équivalente au propranolol. pas d'effet cardiaque (pas d'effet sur TA et FC).

### Effets indésirables :

- prise de poids
- molécule ayant des propriétés anti-dopaminergiques (risque de syndrome extrapyramidal parkinsonien, ce qui en limite sa prescription)
- vasodilatation (induction de céphalées)

### Contre-indications:

- Parkinson, risque de dépression.

**Posologie:** ½ à 1 cp.le soir



## Traitement de fond : antagonistes de la sérotonine



- méthysergide : agoniste à faibles doses- antagoniste à fortes doses

Efficacité prophylactique prouvée

Effets indésirables +++: fibrose, vasoconstriction

Traitement rarement envisagé

Nécessité d'une fenêtre thérapeutique (stop 1 mois tous les 5/6mois)

Instauration progressive du traitement

- Pizotifène :

Effets indésirables (pizotifène): **prise de poids**, somnolence (alcool contre-indiqué), effets anticholinergiques (poussée glaucomateuse, rétention urinaire)

- (Oxétorone :

somnolence (alcool contre-indiqué) :retiré du marché en 2012).

# Traitement de fond: anti-épileptiques



## • Valproate de sodium :

Figure 1: Reduction in number of migraine attacks or days over four weeks

Patients (%) with at least 50% reduction in headache frequency on sodium valproate

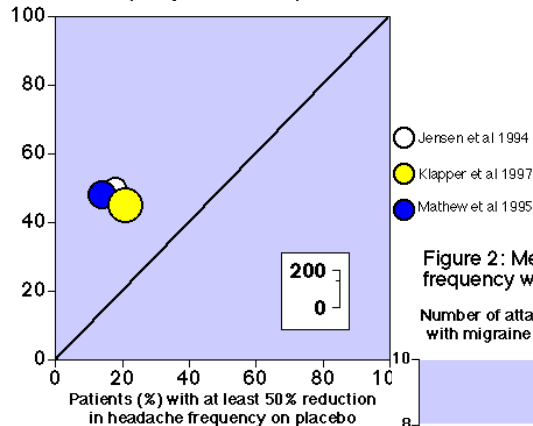
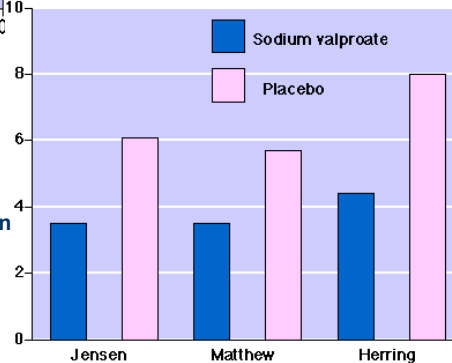


Figure 2: Mean four-week migraine attack frequency with sodium valproate or placebo

Number of attacks or days with migraine in 4 weeks



Sodium valproate for migraine prevention  
Clinical bottom line. Bandolier

## Topiramate de sodium :

Le Topiramate (TOPAMAX®) a obtenu l'enregistrement pour le traitement prophylactique de la migraine.

• **Posologie** : Le traitement antimigraineux par topiramate est instauré à raison d'une dose de 25 mg le soir pendant une semaine. Par la suite, la dose peut être augmentée chaque semaine de 25 mg/jour. La dose journalière recommandée de topiramate dans la prophylaxie de la migraine est de 100 mg/jour, à répartir en 2 prises.

• **Efficacité** : marquée, se manifeste déjà depuis le premier mois de traitement prophylactique.

• **Effets associés** : La prise de topiramate va souvent de pair avec une perte de poids.



## Traitement de fond : antidépresseurs

- Tricycliques :

Efficacité prouvée surtout pour l'amitriptyline (25-75mg)

Indication si céphalée de tension

Effets indésirables:

- prise de poids
- effets anticholinergiques
- sédation (prise le soir)

- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : résultats contradictoires

# Toxine botulique en traitement de fond

Deux études récentes : double aveugle contre placebo

1 injection / 12 semaines, 155 à 195 U de toxine botulique A ou un placebo, évaluation à 24 semaines. Essais poursuivis par une phase en ouvert avec 3 cycles d'injection (semaines 24, 36 et 48).

PREEMPT 1 : critère primaire → nombre mensuel d'épisodes de céphalées

PREEMPT 2 : critère primaire → nombre de jours de céphalée par mois.

PREEMPT 1 : pas de  $\neq$  entre placebo et traitement pour le critère primaire, tous les critères secondaires (nbre de jours de céphalée/mois, ...) vont dans le sens d'une efficacité supérieure au placebo.

PREEMPT 2: tous les critères 1aire et 2aires vont dans le sens d'une efficacité de la toxine botulique.

PREEMPT 1 et 2 /pools de patients sur-consommateurs de médicaments de crise

→ ces patients ont une réduction significative du nombre d'épisodes de céphalées, du nombre de jours avec céphalées et de l'intensité des crises.

PREEMPT 1 et 2 : amélioration de la qualité de vie évaluée par le Headache Impact Test™ ( HIT-6).

*Aurora SK et coll. : Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the PREEMPT clinical program 32-week open-label phase.*

*Aurora SK et coll. : Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 1 trial double-blind phase.*

*Dodick DW et coll.: Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 2 trial double-blind phase.*

*Silberstein SD et coll. : Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: analysis of the PREEMPT chronic migraine subgroup with baseline acute headache medication overuse.*

*Lipton RB et coll. : Botulinum neurotoxin type A treatment improves health-related quality of life and reduces the impact of chronic migraine: results from the double-blind phase of the PREEMPT clinical program.*

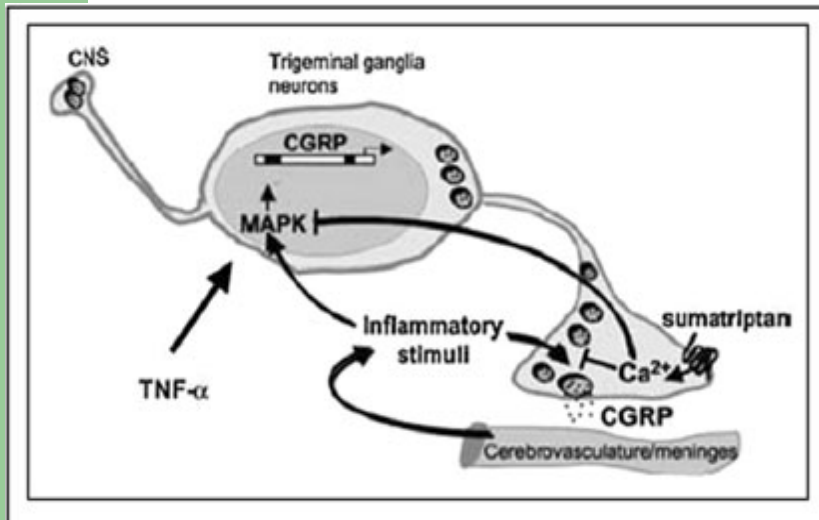
*Dodick DW et coll. : Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: the double-blind phase of the PREEMPT clinical program.*

# Toxine botulique en traitement de fond

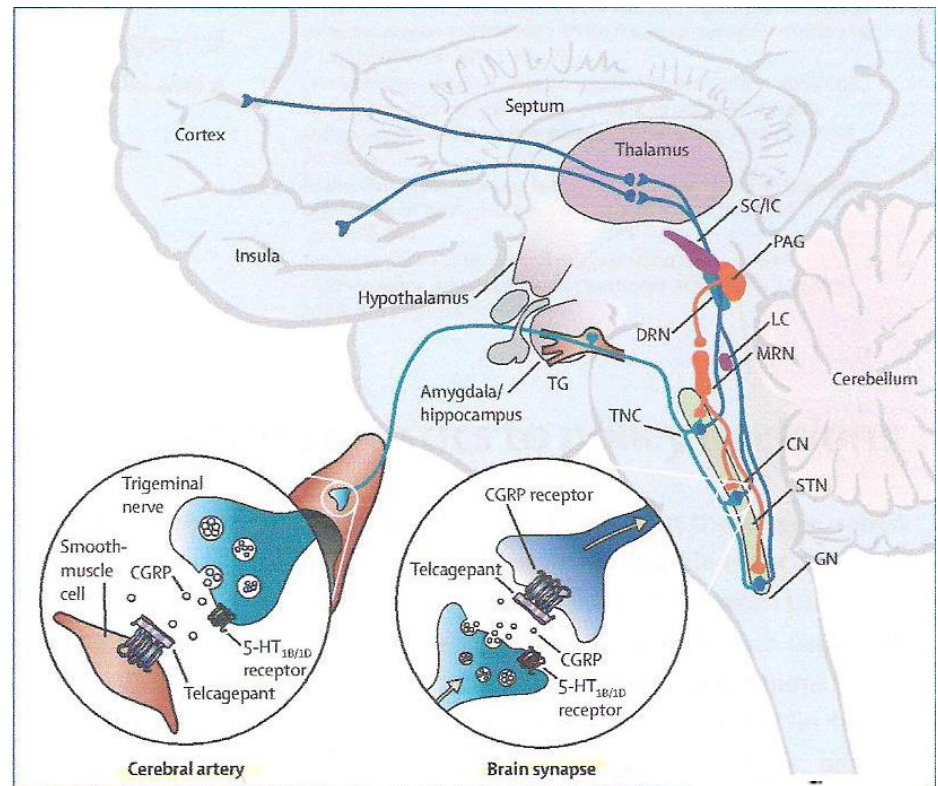
## **MAIS :**

- **Problèmes méthodologiques, ce qui diminue le niveau de preuve**
- **Pas de comparaison vis-à-vis d'un traitement de fond par voie orale**
- **Les traitements à base de toxine botulique de type A ne sont pas dépourvus d'effets indésirables parfois graves :**
  - **Paralysie musculaire à distance du site d'injection**
  - **Troubles respiratoires**
  - **Dysphagie**
  - **9,3% des patients voient leur migraine aggravée (> 5,8% sous placebo)**
- **La balance bénéfique/risque reste mitigée**
- **La toxine botulique ne bénéficie pas d'AMM pour cette indication**

# Vers de nouvelles cibles thérapeutiques : Calcitonin gene-regulated peptide receptor antagonists



Stewart J. et al. Headache Current 2008 1259-1266.



Edvinsson, Lancet 2008

DOI:10.1016/S0140-6736(08)61710-9

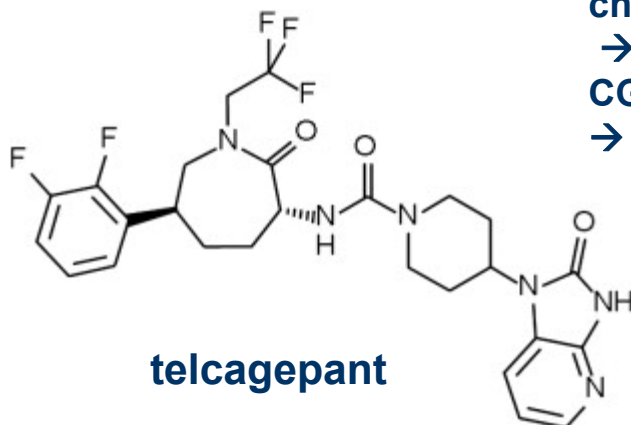
# Calcitonin gene-regulated peptide receptor antagonists

- *Ho et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. Lancet. 2008 Dec 20;372(9656):2115-23.*
- *Han TH et coll. : The pharmacokinetics and tolerability of telcagepant, a novel calcitonin gene related peptide (CGRP) receptor antagonist, in healthy subjects and migraineurs. 14th Congress of the International Headache Society (Philadelphie) : 10-13 septembre 2009.*
- *Ho T et coll. : Assessment of the long term safety and tolerability of telcagepant for the intermittent treatment of acute migraine: a double-blind, active-controlled study. 14th Congress of the International Headache Society (Philadelphie) : 10-13 septembre 2009.*

☝ Phase IIa: Elevation des transaminases après traitement chronique matin et soir

→ 08/2011: arrêt par Merck des études sur un second CGRP

→ recherche de nouveaux antagonistes....



Effet de classe?

Effet spécifique au telcagepant?

Effet non décelable si utilisation aigue?

# Agoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1F</sub>

Administré par voie veineuse, le COL-144 a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la migraine, lors d'essais cliniques de phase I. Agoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1F</sub>, le COL-144 diffère des triptans par sa structure chimique, son inactivité vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>1B/D</sub> et le fait qu'il **n'induit pas de vasoconstriction**.

Deux nouveaux essais contre placebo ont vérifié la biodisponibilité du COL-144 par voie orale et ont confirmé son efficacité avec des doses allant de 50 à 400 mg sans effet secondaire grave. Un essai d'étude de doses phase II est en cours avec la forme comprimés.

*Pilgrim AJ et coll. : COL-144, an orally bioavailable selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist for acute migraine therapy. 14th Congress of the International Headache Society (Philadelphie) : 10-13 septembre 2009.*



# Nouvelles molécules?/ nouvelles pratiques

## → Crise

- **Antagoniste des TRPV1** → action analgésique
- **Antagonistes des EP4** (récepteurs aux prostanoides) → inhibe la vasodilatation cérébrale dépendente de PGE2
- **(Inhibiteurs de iNOS : → ? )**

## → Prévention

- **Tonabersat** → inhiteur des gaps-jonctions neuronales  
Efficacité à vérifier pour le traitement de la migraine  
Mais : inhibiteur de la dépression corticale propagée → inhibiteur de l'aura.
- **Antagoniste des NMDA** → ?
- **Candesartan / telmisartan** → ?

# Nouvelles molécules?/ nouvelles pratiques

- **Neurostimulation transcutanée supraorbitale**

**1 étude pilote (61 patients) démontrerait une réduction du nombre de crises de migraine.**

- **nombreuses publications démontrant l'efficacité de la neurostimulation dans le traitement de certaines douleurs et de céphalées résistantes.**

- **Pour la migraine en particulier : efficacité à vérifier dans des études de plus grande ampleur.**

- **Balance bénéfiques/risques à comparer aux traitements conventionnels**

# À l'officine



## Expliquer et Conseiller :

Stimuler le patient à tenir un calendrier.

Aider le patient à reconnaître sa pathologie

### pour

- Identifier et éviter les facteurs déclencheurs.
- Administrer le traitement le plus adéquat, à la dose efficace, le plus précocement possible
- Comprendre la différence entre traitement de crise et de fond pour une meilleure compliance.
- Éviter le passage à une migraine chronique
- Éviter les abus de médicaments et les céphalées d'origine médicamenteuse.

**Attention particulière aux interactions médicamenteuses et contre-**

**indications**