

# Migraine :

## de la pathophysiologie aux traitements

1

# Migraine :

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

2



## 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.

3

Définitions

Diagnostic criteria for migraine with aura according to ICHD, 2nd edn

## Définition par critères

Diagnostic criteria for migraine without aura according to ICHD, 2

- 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

4

Définitions

- 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.

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

## 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

5

Définitions

## 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



6

Définitions

## Les formes cliniques de la migraine

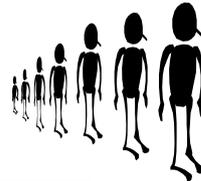
The spectrum of migraine syndromes according to the IHS

- 1.1 Migraine without aura
- 1.2 Migraine with aura
  - 1.2.1 Typical aura with migraine headache
  - 1.2.2 Typical aura with non-migraine headache
  - 1.2.3 Typical aura without headache
  - 1.2.4 Familial hemiplegic migraine
  - 1.2.5 Sporadic hemiplegic migraine
  - 1.2.6 Basilar-type migraine
- 1.3 Childhood periodic syndromes that are commonly precursors of migraine
  - 1.3.1 Cyclical vomiting
  - 1.3.2 Abdominal migraine
  - 1.3.3 Benign paroxysmal vertigo of childhood
- 1.4 Retinal migraine
- 1.5 Complications of migraine
  - 1.5.1 Chronic migraine
  - 1.5.2 Status migrainosus
  - 1.5.3 Persistent aura without infarction
  - 1.5.4 Migrainous infarction
  - 1.5.5 Migraine-triggered seizures
- 1.6 Probable migraine
  - 1.6.1 Probable migraine without aura
  - 1.6.2 Probable migraine with aura
  - 1.6.3 Probable chronic migraine

Définitions

7

## La migraine : épidémiologie



Socio-demographic categories	Number of subjects, %					
	All migraine subjects		Strict migraine		Probable migraine	
All categories	2245	21.3	1179	11.2	1066	10.1
Gender: female	1533	27.9*	861	15.7*	672	12.2*
male	712	14.1	318	6.3	394	7.8
Age: <35 years	848	27.8	430	14.1	418	13.7
35-54 years	1000	25.6	559	14.3	442	11.3
≥55 years	397	11.1	191	5.3	206	5.8

FRAMIG 3, Cephalagia, 2005 : étude réalisée en France avec les critères de IHS établis en 2004  
(10532 sujets, 5487 ♂, 5045 ♀, 3045 < 35ans, 3905 35-54 ans, 3578 >54ans)



→ Prévalence (selon les études):

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

8

Epidémiologie



## La migraine : épidémiologie

→ En Belgique (chiffres basés sur l'enquête nationale de santé -2004):

8-10% des Belges souffrent de migraine :

- 6 % des hommes
- 15-18% des femmes
- 4% enfants !

5 % de la population totale souffrent de migraine pendant au moins 18 jours par an, et 1 % d'entre elle a au moins une crise par semaine. En Belgique, dans le groupe cible des personnes âgées de 18 à 65 ans, 600 000 personnes (450 000 femmes et 150 000 hommes) ont une crise par an. Sur une base annuelle, cela représente au total environ 20 millions de crises de migraine.

→ A l'échelon mondial :

3000 crises /million d'habitants /jour

fait partie du top 20 des principales causes d'incapacité de travail (chiffres OMS)

9

Epidémiologie



## La migraine : coût humain et social

Considérée comme un maladie très invalidante

- atteinte importante de la qualité de vie (patients)
- coûts médicaux directs (patients + société)
- absences au travail, perte de productivité, ... (société)

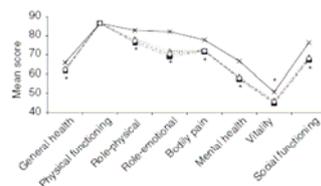


Table 4 Migraine-related disability during the last 3 months as assessed using the MIDAS scale (10) in the whole group of subjects with active migraine and in terms of the type of migraine

Socio-demographic categories	Number of days affected: mean ± SD (unless otherwise stated)					
	All migraine subjects N = 1962*	Strict migraine N = 1044*	Probable migraine N = 913*			
Missed work or school days	0.1 ± 1.0	0.1 ± 0.6	0.2 ± 1.1			
Reduced professional activity†	1.5 ± 3.4	1.8 ± 3.0*	1.1 ± 2.9			
No household work	1.9 ± 4.3	2.1 ± 3.2*	1.6 ± 4.0			
Reduced household activity†	1.4 ± 3.2	1.7 ± 3.2*	1.1 ± 3.1			
No social/family/leisure activity	1.7 ± 5.0	2.0 ± 4.0*	1.3 ± 5.0			
MIDAS grade (mean ± SD) (number, % of subjects)	6.5 ± 10.6	7.7 ± 10.1*	5.1 ± 10.9			
Grade I	1199	65.0	872	57.5*	627	73.9
Grade II	316	17.2	196	20.1*	117	13.8
Grade III	215	11.7	143	14.4*	72	8.4
Grade IV	113	6.1	80	8.0*	33	3.9
Days with headache	7.4 ± 8.1	7.4 ± 7.4	7.5 ± 9.0			
Intensity of headaches (mean ± SD)	5.0 ± 1.8	6.4 ± 1.7*	5.4 ± 1.6			
Mean intensity of headaches > 6 (number, % of subjects)	752	38.4	505	48.4*	247	27.1

FRAMIG 3, Cephalgia, 2005

\*Subjects who experienced at least one migraine attack during the last 3 months.

†Number of days on which professional or household activity was reduced by at least a half.

‡Migraine subjects for whom MIDAS grade was assessable (all migraine subjects: N = 1543; strict migraine: N = 994; probable migraine: N = 849).

§On a scale of 0-10.

\*Significantly different from subjects with probable migraine (P < 0.01).

MIDAS: Migraine disability assessment program

Epidémiologie

10



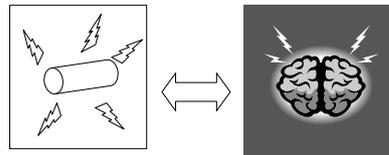
## De la physiopathologie aux traitements

Il est important de connaître les mécanismes fondamentaux du processus migraineux.

- Pour le clinicien :
  - Pour optimiser les options et stratégies thérapeutiques.
- Pour le clinicien, le pharmacien et le patient :
  - Pour aider les patients à reconnaître leur migraine comme un processus biologique validé et les aider à comprendre les raisons du traitement choisi ( → meilleure compliance).

11

Physiopathologie



## 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

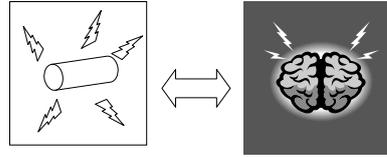
#### Niveau nerveux (nerf trijumeau):

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

12

Physiopathologie

## La migraine : Physiopathologie



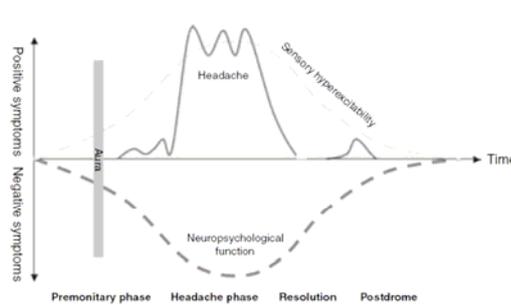
### Plusieurs neuro-médiateurs clefs- cibles thérapeutiques

- 5-HT → cible thérapeutique exploitée
  - Récepteurs vasculaires
  - Auto-récepteurs neuronaux
- cgrp → phase III (résultats prometteurs)
  - Responsable de l'inflammation neurogène
- substance P: ?
- modulateurs de la voie du NO : ?

13

Physiopathologie

## 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



14

Physiopathologie

## Les différentes phases cliniques de la migraine

15

### 1. Les prodromes :

- Existent chez une majorité des patients (~60%)
- ≠ symptômes non-spécifiques (fatigue, changement d'humeur, troubles gastro-intestinaux, hyperactivité, difficulté de concentration, envie de nourritures particulières, bâillements répétitifs, rigidité de la nuque, ...).
- L'hypersensibilité sensorielle (photo/ phonophobie, hyperosmie, allodynie du scalp (douleurs cutanées exacerbées)) et les nausées débutent souvent pendant cette phase



Physiopathologie

## Les différentes phases cliniques de la migraine

16

### L'aura :

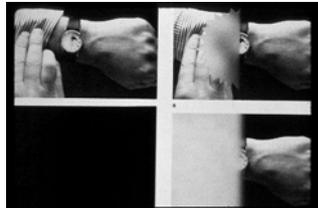
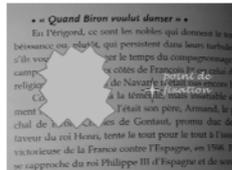
- Touche +/- 20% des patients
- Se développe graduellement sur 5-20min
- Persiste moins d'une heure par symptôme
- Ensemble de signes neurologiques focaux réversibles (visuels, sensoriels, moteurs, ...):
  - Auras visuelles : altérations visuelles positives (décharge lumineuses, scotome scintillant ...), altérations visuelles négatives (perte de vision locale, scotome, ...)
  - Auras sensorielles: paresthésie des premiers doigts de la main ou du pourtour des lèvres.
  - Troubles du langage : aphasie (rares).
  - Troubles de l'équilibre : (rares).
- Dans quelques cas, l'aura peut ne pas être suivie d'une migraine (1% des patients).

PP: Diminution de la perfusion sanguine régionale, du pôle occipital aux régions temporales et pariétales → spreading depression – spreading oligohémie ????

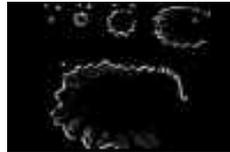
Physiopathologie



## Les aura visuelles



- La phase visuelle forme un scotome scintillant hémianopsique, c'est-à-dire que les images ne sont plus perçues latéralement, soit à gauche, soit à droite. **Scotome scintillant** : C'est comme un trou dans le champ visuel latéral, d'abord petit, entouré de crénelures scintillantes à la manière d'un filament électrique. Ce trou visuel semble peu à peu s'agrandir et se manifeste aux deux yeux. La durée de cette manifestation visuelle est de 10 minutes à une demi heure.
- Les phosphènes sont des taches brillantes, des zigzags ou des éclairs brillants, colorés et mobiles.



17

Physiopathologie

## Les différentes phases cliniques de la migraine

La céphalée :

- Localisation : apparaît souvent en occipital puis devient progressivement temporale ou sus-orbitale, unilatérale (hémicranie), rarement postérieure ou bilatérale. Changement de coté évocateur.
- Typiquement pulsatile
- Intensité : modéré à (très) sévère, accentuée par l'effort physique ou la concentration, améliorée par le calme, le repos, l'obscurité.
- Chronologie : apparition en 2<sup>ème</sup> partie de nuit ou au petit matin, intensité maximale : quelques heures, durée: jusqu'à plusieurs jours.
- Accompagnée de : nausées, vomissements (~70%), photophobie, phonophobie (~95%), ...

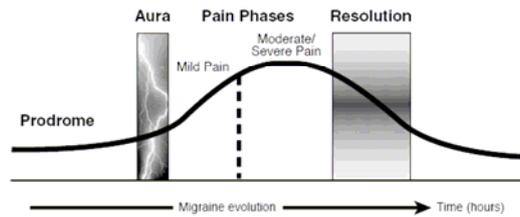
PP ??: désinhibition des systèmes modulateurs de la douleur (Raphé, Locus Coeruleus) → « signal » tronc cérébral → nerf trijumeau, nerf facial → libération de substances vasoactives (Substance P, CGRP) → inflammation neurogène

18

Physiopathologie

## Les différentes phases cliniques de la migraine

Modèle de Convergence : Description de la migraine comme un évènement clinique avec un début, un milieu et une fin.



- Postdromes : la phase de résolution peut être accompagnée (suivie) d'hyperexcitabilité, photophobie, allodynie, fatigue mentale, perte d'attention, difficultés de mémorisation, ...
- La forme de la courbe (le profil de l'épisode migraineux) varie d'un individu à l'autre mais aussi d'un épisode à l'autre.
- La récupération peut ne pas être totale entre les épisodes (transition entre migraine épisodique et migraine chronique).

19

Physiopathologie

## Pathophysiologie de la migraine

- De 1 à qqes attaques migraineuses / toute la vie  
→ Réaction physiologique normale du cerveau ???
- Attaques migraineuses répétées  
→ Phénomène pathologique

Métabolisme énergétique mitochondrial altéré  
 Dysfonction des transports ioniques au niveau cérébral  
 Taux de magnésium bas dans les tissus cérébraux  
 Taux de Sérotonine altérés  
 → hyperexcitabilité  
 → seuil de tolérance diminué

Facteurs déclenchants (chute hormonale, .....)

crise

20

Physiopathologie

## Calendrier de la migraine

## Comment utiliser le calendrier?

Sur demande de votre médecin, vous pouvez noter ici vos maux de tête et crises migraineuses, ceci pendant plusieurs mois d'affilée. Acquiescez-vous de cette mission le plus correctement possible, avec un maximum de persévérance. Vous aurez ainsi un aperçu plus précis du nombre de crises et de leur gravité, ainsi que de leurs schémas éventuels.

- Notez vos crises durant 6 mois.
- Indiquez à quel moment vous avez souffert d'une céphalée (C) ou de migraine (M).
- Si vous êtes une femme, marquez également vos jours de règles, (R) = indisposée.
- Score maux de tête (score MT): indiquez le degré de gravité de la crise à l'aide de chiffres allant de 0 à 10. 0 est égal à "absence de douleur", 10 équivaut à "douleur insupportable".
- Traitement: indiquez à l'aide d'une X si vous avez pris votre médication contre la migraine ou le mal de tête. Au verso du calendrier, vous pouvez noter quel médicament vous avez ingéré pour traiter votre migraine ou mal de tête.

Nom **MARGOT**

Année: **2006**

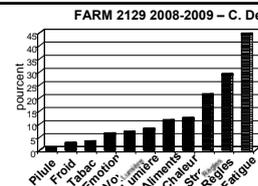
		jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31			
<b>JUIN</b>	Migraine - Céphalée (M-C)							M				M			M	M						M	M													
	Score MT (0-10)							8				3			8	3						10	6													
	Médication prise (0)							X				X			X	X						X	X													
	Indisposée (R)																																			
	Migraine - Céphalée (M-C)																																			
Score MT (0-10)																																				
Médication prise (0)																																				
Indisposée (R)																																				
Migraine - Céphalée (M-C)																																				
Score MT (0-10)																																				
Médication prise (0)																																				
Indisposée (R)																																				
Migraine - Céphalée (M-C)																																				
Score MT (0-10)																																				
Médication prise (0)																																				
Indisposée (R)																																				

M - Migraine • C - Céphalée (mal de tête autre que la migraine) • I - Indisposée (si applicable) • X - Médication prise • Score MT = Score du mal de tête (0-10)

21

Traitements

## Éléments favorisants ou déclencheurs Les facteurs de risque



Schuck et al. 2004

- 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.

- **Prise de médicaments**
  - Dérivés nitrés
  - Antagonistes calciques
  - Cimétidine
  - Fluoxétine et analogues
  - Dérivés oestrogéniques
    - pilule contraceptive
    - thérapie substitutive

22

Traitements



## 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

23

Traitements



## 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

24

Traitements

## Les traitements - Principes



Trois principes de base :

- **Eradication des facteurs déclencheurs**
- **Traitement de la crise**
- **Traitement de fond à visée prophylactique**
  - Si au moins deux crises par mois
  - Si crises très invalidantes ne répondant pas aux traitements aigus (accompagnées d'hémiplégie ou aphasie).
  - Très important si plus de deux crises par semaine pour éviter les céphalées par abus de médicament.



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

25

Traitements

## Prise en charge non pharmacologique de la crise

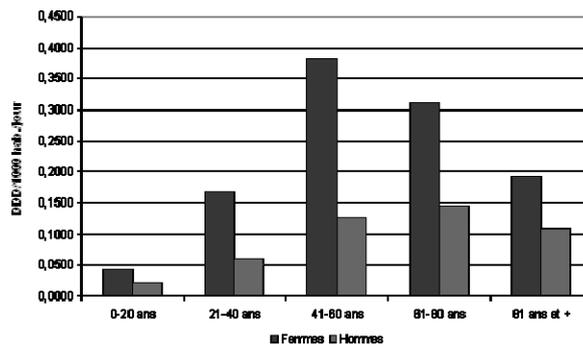


- **Repos au lit dans une pièce sombre et silencieuse**
- **Application de glace sur le front et les tempes**
- **Relaxation**
- **Psychothérapie**
- **Acupuncture**
- **Biofeedback**

26

## Consommation d'antimigraineux en Belgique

Antimigraineux remboursés en 2003 : DDD/1000 hab./jour selon l'âge et le sexe



27

Source : Pharmanet 2005

DDD=dose journalière définie  
Traitements

## Consommation d'antimigraineux en Belgique

Principe actif	Volume (DDD) 1997	Volume (DDD) 2004*	Dépenses de l'assurance 1997	Dépenses de l'assurance 2004*	Nombre de patients 2004*
DIHYDROERGOTAMINE	13.009	7.316	17.125	8.333	1.656
SUMATRIPTAN	50.142	107.830	1.066.291	2.302.326	7.735
PIZOTIFENE	255.181	128.975	23.028	10.083	2.736
OXETORONE	465.560	357.662	55.999	36.907	4.691
TOTAL	783.892	601.782	1.162.444	2.357.649	16.154

\* Extrapolation sur base de janvier-novembre  
Source : Pharmanet

28

Traitements

## Traitement de la migraine

La stratégie visant à administrer un traitement étape par étape prévient également l'évolution chronique de la migraine provoquée par abus de médicaments, ce qui arrive beaucoup plus rapidement avec des triptans (à partir de 10 prises par mois d'après les critères avancés par l'*International Headache Society*) qu'avec les AINS.

29

Traitements

## Traitement de la crise : traitement par étapes!



- Première intention:
  - antalgiques simples
  - > AAS : 650-1000mg : p.o.
  - > paracétamol : 500-1000mg : p.o., voie rectale
  - > Naproxène : 750mg : p.o., voie rectale
  - > Ibuprofène : 400-1200mg : p.o., voie rectale
  - > Diclofénac : 50-100mg : p.o., voie rectale

- Les « vasoconstricteurs »
  - Agonistes de la sérotonine
  - Triptans
  - Dérivés de l'ergotamine

### Traitements non-spécifiques

À associer ou non à des gastroprokinétiques (domperidone ou metoclopramide)

### Traitements spécifiques

30

Traitements

## Traitement pharmacologique de la crise

Traitement aspécifique :

- Prise le plus précocement possible.
- Posologie suffisante :  
La posologie n'est pas fixe, elle diffère d'un individu à l'autre, déterminée par tâtonnements, posologie souvent élevée.

31

Traitements

## Evaluation du traitement

**L'évaluation se fait sur au moins trois crises migraineuses.**

**4 Questions :**

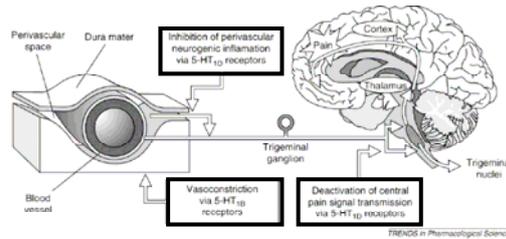
- Êtes vous soulagé de manière significative 2 heures après la prise du traitement ?
- Est-il bien supporté ?
- Vous permet-il de reprendre rapidement vos activités ?
- Utilisez vous une seule prise ?

**1 seul non : réévaluation du traitement**

- Type de traitement (AINS → triptan; triptan → autre triptan; triptan → DHE)
- Posologie de la dose initiale
- Association
- Voie d'administration
- Chronologie du traitement

32

## Les triptans : agonistes des récepteurs 5HT-1



Les 5-HT1B et 5-HT1D 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

33

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

Traitements

## Comparaison des différents triptans

Minerva-F-2 19/11/02 20:59 Page 21 |

Tableau 1: Efficacité des différents triptans comparés au sumatriptan 100 mg.

	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 diffèrent peu quant à leur efficacité mais + quant à la pharmacocinétique

34

## Comparaison des différents triptans

	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)		

35

## Les triptans



Evidence-based medicine and meta-analytic reviews in migraine 1269

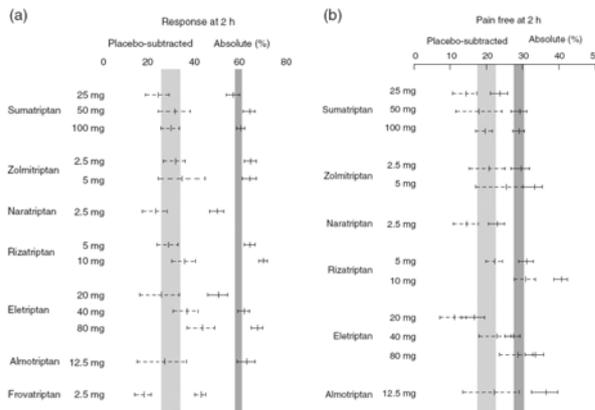


Figure 1 Headache response (a) and pain free after 2 h (b) after seven oral triptans. The shaded area indicates the 95% confidence intervals for sumatriptan 100 mg both for absolute responses and placebo-subtracted results (from (38) with permission from

36



## Les triptans : effets indésirables/contre-indications

### 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

37

Traitements



## Les triptans : effets indésirables/contre-indications

### Contre-indications :

- Affections vasculaires  
( affections coronariennes, vasculaires périphériques, HTA non-contrôlée, antécédents d'AVC)
- Grossesse – allaitement
- Allergies

### Interactions :

- utilisation de E/DHE → risque accru de spasmes coronariens et poussées hypertensives)
- « sérotoninergiques » → syndrome sérotoninergique
  - IRS
  - IMAO : 15j d'arrêt avant la prise d'un triptan
- inhibiteurs du CYP3A4 (élitriptan)

38

Traitements

## 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.

39

Traitements

## Ergotamine Dihydroergotamine

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

### Tartrate d'ergotamine :

- Résorption gl 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 :

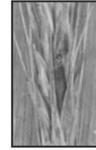
- Action vasoconstrictrice plus modérée.
- Biodisponibilité élevée par voie nasale et parentérale (im/sc)
- Métabolisme hépatique (Cyp3A4) → interactions

### 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

40



## 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, effet ocytocique)

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

Association aux beta-bloquants non-sélectifs

41

## Recommandations

	<i>Ergotamine in the acute treatment of migraine A review and European consensus. Brain, Vol. 123, No. 1, 9-18, 2000</i>
<p><b>Which patients?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients requiring migraine-specific therapy</li> <li>▪ Patients established on ergotamine</li> </ul> <p><b>Special cases</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients with very long attacks</li> <li>▪ Patients with frequent headache recurrence</li> </ul>	<p><b>Limitations and comments</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• When a migraine-specific therapy is indicated, a triptan is a better choice than ergotamine for most patients</li> <li>• Patients established on ergotamine who are responding satisfactorily, with no contraindications to its use and with no signs of dose escalation, should not usually be switched to a triptan</li> <li>• Attacks lasting &gt; 48 h may be usefully treated with ergotamine</li> <li>• Headache recurrence is probably less likely with ergotamine.</li> <li>• A major problem with ergotamine is ergotamine-induced headache and rebound headache associated with frequent use. This can be limited by restricting ergotamine consumption and encouraging use of a preventative medication as headache becomes more frequent.</li> </ul>

42

## Recommendations

43

	<p><i>Ergotamine in the acute treatment of migraine A review and European consensus. Brain, Vol. 123, No. 1, 9-18, 2000</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Frequency of dosing:</i> 1/week or 6/month</li> <li>▪ <i>Dose per attack:</i> single dose (0.5–2 mg)</li> <li>▪ <i>Preferred route:</i> rectal</li> </ul>	<p><b>Limitations and comments</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• May be modified to four consecutive doses for menstrual migraine</li> <li>• May be modified for use in cluster headache</li> <li>• Ergotamine should be dosed at one time as early as practicable in the attack at a dose that produces a response with as few side-effects as possible. It is useful to test this dose for tolerability for nausea between attacks</li> <li>• Although still useful orally, ergotamine is generally better used, provided it is acceptable to the patient, by the rectal route because of improved absorption. Where it is available, the ergotamine puffer is preferred to the oral route for the same reasons.</li> </ul>



## Traitements de crise

44

### Règles d'utilisation et faits :

- La prise ne doit se faire qu'au moment des crises, le plus précocement possible.
- Le traitement est efficace sur la céphalée et certains signes d'accompagnements, pas sur l'aura migraineuse.
- L'association d'un anti-émétique (gastroprocinétique) permet de diminuer les nausées, (et les douleurs par une résorption améliorée des traitements?)
- En cas de vomissements violents, prévoir une autre voie d'administration que la voie orale (nasale, rectale ou injectable).
- Ne pas dépasser les doses prescrites.
- Un traitement médicamenteux ne dispense pas d'une mise au repos dans le calme, parfois l'obscurité.



## Traitement de fond

45

Traitements

- **Instauration :**

- fréquence > 2 crises sévères par mois
- conséquences socio-professionnelles +++

- **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

46

Traitements

- **Traitement non-médicamenteux (voir avant)**

- **Traitement médicamenteux :**

- $\beta$ -bloquants
- Antidépresseurs
- Antiépileptiques
- Antagonistes du Ca
- Antisérotonergiques



## Traitement de fond : $\beta$ -bloquants

- $\beta$ -bloquants (sans ASI)
  - propranolol : 80-160mg
  - aténolol (cardio-sélectif) : 100mg
  - timolol : 20-30mg
  - métoprolol (cardio-sélectif) : 100-200mg
  - (nebivolol (cardio-sélectif) : 1 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

47

Voir cours cardiovasculaire pour les CI et EI !!

Traitements



## Traitement de fond : antagonistes calciques

- Flunarizine :
  - Le plus étudié.
  - 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

48

Traitements



## 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

49

Traitements



## 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)

Installation 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),

50

Traitements

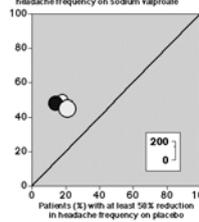
## Traitement de fond: anti-épileptiques



### • Valproate de sodium :

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

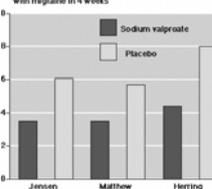
Patients (%) with at least 50% reduction in headache frequency on sodium valproate



Sodium valproate for migraine prevention  
Clinical bottom line. Bandolier

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

Number of attacks or days with migraine in 4 weeks



### 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.

51

Traitements

## Calcitonin gene-regulated peptide receptor antagonists Phase III

Neurology. 2007, ahead of print

Randomized controlled trial of an oral CGRP antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. HO et al.

To determine an effective and tolerable dose of a novel oral calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist, MK-0974, for the acute treatment of migraine. METHODS: Randomized, double-blind, parallel-group, clinical trial with a two-stage, adaptive, dose-ranging design. Patients were allocated to treat a moderate or severe migraine attack with MK-0974 (25, 50, 100, 200, 300, 400, or 600 mg), rizatriptan 10 mg, or placebo taken orally. The primary endpoint was pain relief (reduction to mild or none) 2 hours after dosing. Secondary endpoints included pain freedom at 2 hours and sustained pain relief at 24 hours. A prespecified, blinded, automated interim analysis was used to discontinue randomization to less effective doses. RESULTS: Per the adaptive study design, the four lowest MK-0974 groups (25, 50, 100, 200 mg) were discontinued due to insufficient efficacy. For the remaining treatment groups, the estimated pain relief proportions at 2 hours were 300 mg (n = 38) 68.1%, 400 mg (n = 45) 48.2%, 600 mg (n = 40) 67.5%, rizatriptan 10 mg (n = 34) 69.5%, and placebo (n = 115) 46.3%. The prespecified primary efficacy hypothesis test, which compared the average 2-hour pain relief response proportion of the combined 300, 400, and 600 mg MK-0974 groups to placebo, was significant. A generally similar efficacy pattern was seen on other endpoints. MK-0974 appeared to be generally well tolerated and there did not appear to be an increase in adverse events with increasing dose. CONCLUSIONS: The novel, orally administered calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, MK-0974, was effective and generally well tolerated for the acute treatment of migraine.

Expert Opin Ther Targets. 2007 Sep;11(9):1179-88

Novel migraine therapy with calcitonin gene-regulated peptide receptor antagonists. Edvinsson L.

Primary headaches, for example, migraine and cluster headaches represent the most prevalent neurological disorders, affecting up to 15-20% of the adult population. There is a clear association between head pain and the release of calcitonin gene-related peptide (CGRP). In this review the role of CGRP in human cranial circulation is described and the role for specific CGRP antagonism elucidated. It is well known that triptans (5-HT<sub>1B/1D</sub>) agonist) alleviate headache in part through normalisation of CGRP levels. The central role of CGRP in migraine pathophysiology has resulted in the development of small-molecule CGRP antagonists with no cardiovascular side effects. Such compounds have high selectivity for human CGRP receptors and are efficacious in the relief of acute migraine attacks. Research indicates that they effect the abluminal side of the blood-brain barrier and that they are not vasoconstrictive, providing a new dimension in therapy.

52

## 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

53

## 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

54



## 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

55

Traitements

## 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.

56

## 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.
- Eviter le passage à une migraine chronique
- Eviter les abus de médicaments et les céphalées d'origine médicamenteuse.

**57**

**Attention particulière aux interactions médicamenteuses**