

Migraine :

**de la pathophysiologie
aux traitements**

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.

Définition par critères



Diagnostic criteria for migraine without aura according to ICHD, 2nd edn

- 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

- 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 ≥ 5 min and/or different aura symptoms occur in succession over ≥ 5 min
 3. Each symptom lasts ≥ 5 min and ≤ 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 2nd 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**



Les formes cliniques de la migraine

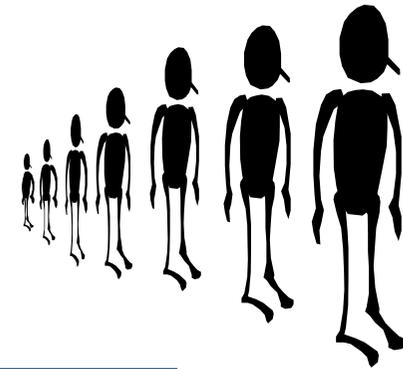
- Migraine sans aura (grande majorité)
- Migraine avec aura
 - Présence de symptômes neurologiques focaux (visuels ou sensoriels, positifs ou négatifs, qui perdurent entre 5 et 60min)
- Migraine hémiplésique familiale
- Migraine ophtalmique
- Migraine avec complications
 - Migraine chronique ou mal migraineux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



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



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 ^a	861	15.7 ^{a'}	672	12.2 ^{a''}
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



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)



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)

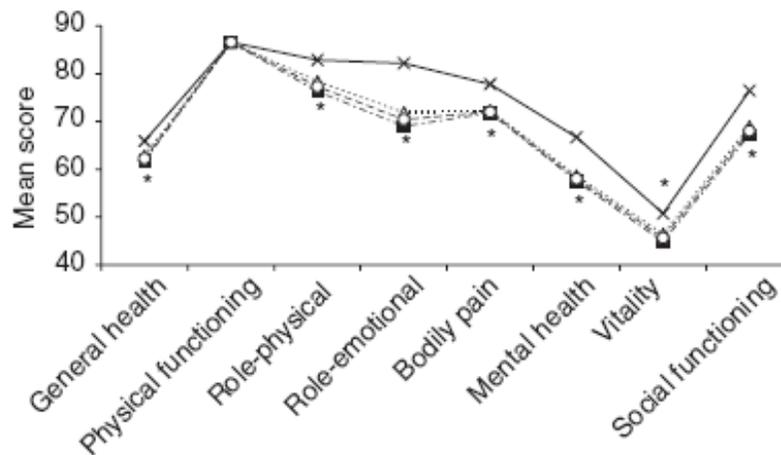


Table 4 Migraine-related disability during the last 3 months as assessed using the MIDAS scale (10) in the whole group of subjects with active migraine and in terms of the type of migraine

Socio-demographic categories	Number of days affected: mean ± SD (unless otherwise stated)					
	All migraine subjects N = 1957*	Strict migraine N = 1044*	Probable migraine N = 913*			
Missed work or school days	0.1 ± 1.0	0.1 ± 0.8	0.2 ± 1.1			
Reduced professional activity†	1.5 ± 3.4	1.8 ± 3.8*	1.1 ± 2.9			
No household work	1.9 ± 4.3	2.1 ± 3.7*	1.6 ± 4.9			
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 ± 4.9*	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	572	57.5*	627	73.9
Grade II	316	17.2	199	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)	5.9 ± 1.8	6.4 ± 1.7*	5.4 ± 1.8			
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 = 1843; 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

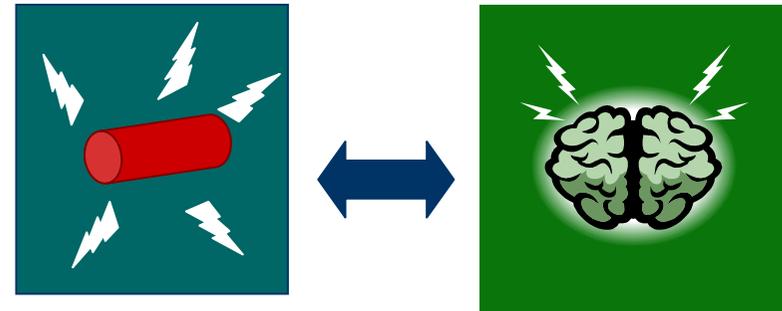
De la physiopathologie aux traitements



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).

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:

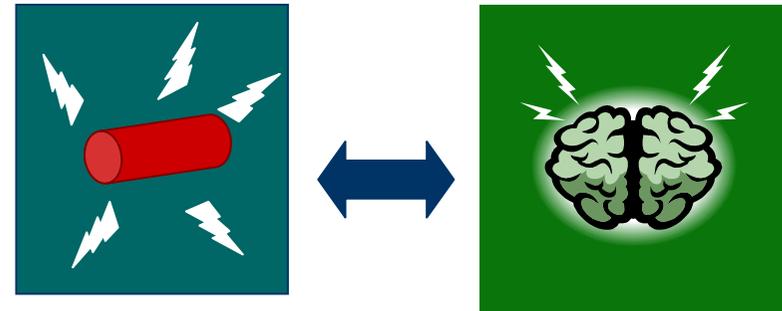
Vaisseaux de la pie-mère
Vaisseaux de la dure-mère
Vaisseaux intracrâniens
Anastomoses artérioveineuses
Veines

→ 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...)

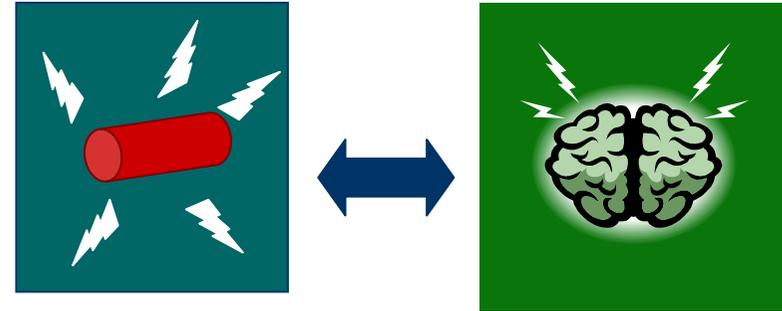
Eléments initiaux:

- 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?).

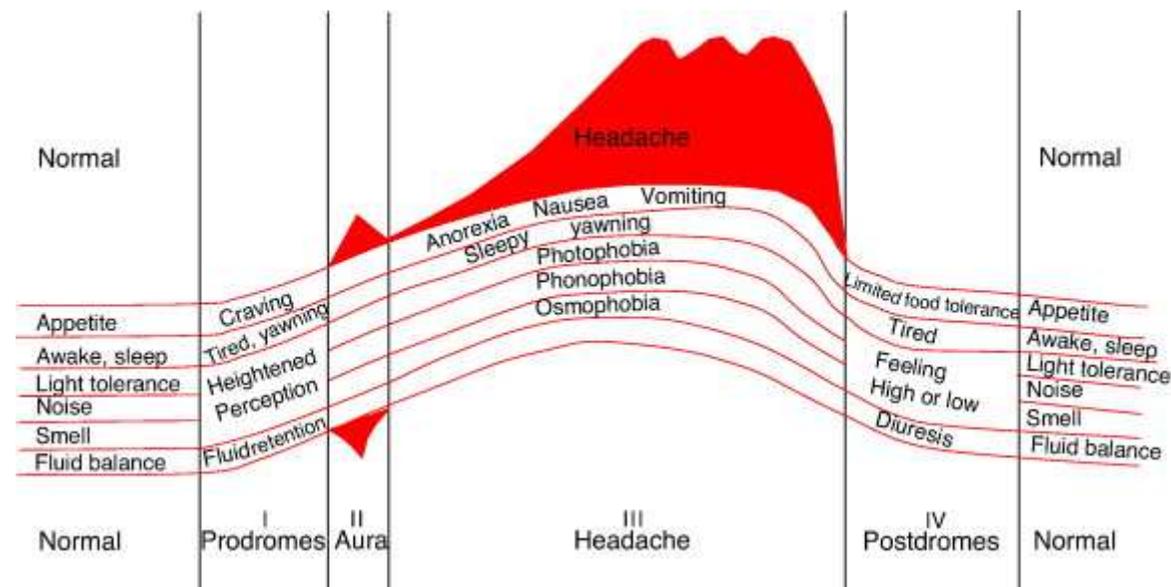


La migraine : Physiopathologie

Plusieurs neuro-médiateurs clefs- cibles thérapeutiques

- 5-HT → cible thérapeutique exploitée (5HT-1B/D)
 - Récepteurs vasculaires
 - Auto-récepteurs neuronaux
 - Modulateurs des 5HT 1F (à l'étude)
- cgrp → Responsable de l'inflammation neurogène (augmente le flux sanguin méningé, role dans la nociception. phase III (résultats prometteurs)
- Toxine botulique ?
- modulateurs des NOS
- ...

Les différentes phases cliniques de la migraine



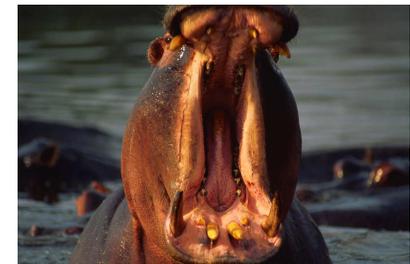
1. Phase prémonitoire : les prodromes
2. L'aura
3. Les phases douloureuses
4. La résolution
5. Les postdromes



Les différentes phases cliniques de la migraine

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

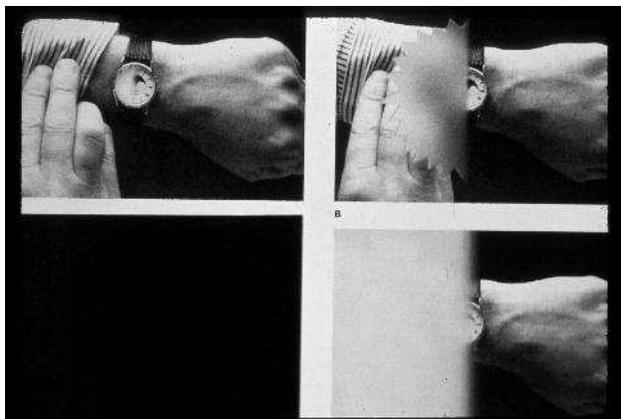
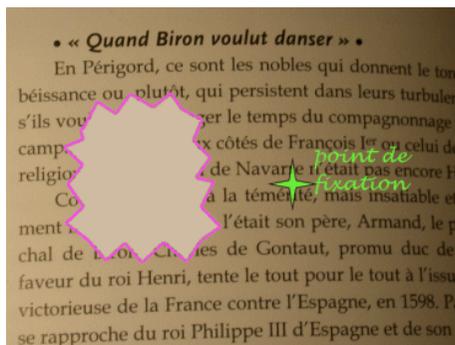


Les différentes phases cliniques de la migraine : l'aura

- 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 ????

Les aura visuelles



- La phase visuelle forme un scotome scintillant hémianopique, 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 demie heure.
- Les phosphènes sont des taches brillantes, des zigzags ou des éclairs brillants, colorés et mobiles.



Les différentes phases cliniques de la migraine

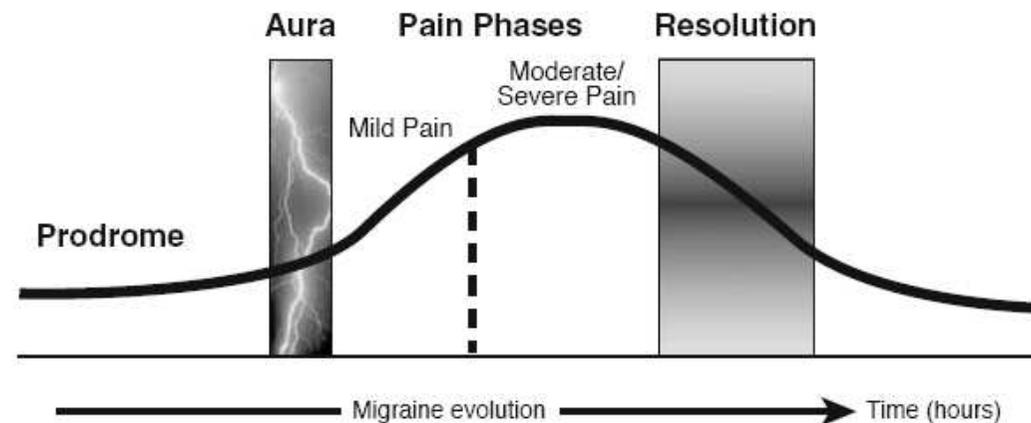
La céphalée :

- Localisation : apparait souvent en occipital puis devient progressivement temporale ou sus-orbitale, unilatérale (hémicranie), rarement postérieure ou bilatérale. Changement de côté 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^{ème} 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 neurogenique

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).

Pathophysiologie de la migraine

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

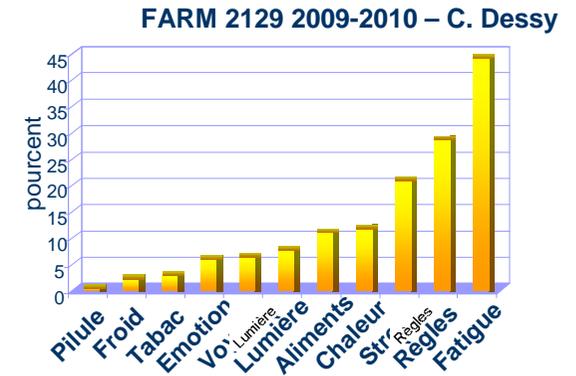
Métabolisme énergétique mitochondrial altéré
Dysfonction des transports ioniques au niveau cérébral
Taux de magnésium bas dans les tissus cérébraux
Taux de Sérotonine altérés

- hyperexcitabilité
- seuil de tolérance diminué

Facteurs déclenchants (chute hormonale,)

crise

Eléments 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.

- Allergies (?)

- Prise de médicaments



Dérivés nitrés

Antagonistes calciques

Cimétidine

Fluoxétine et analogues

Dérivés oestrogéniques

- pilule contraceptive

- thérapie substitutive

Traitements de la migraine

Calendrier de la migraine

Sur demande de votre médecin, vous pouvez noter ici vos maux de tête et crises migraineuses, ceci pendant plusieurs mois d'affilée. Acquitez-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.

Nom: **MARGOT**

Année: **2006**

Comment utiliser le calendrier?

- 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, (I) = 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.

		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					
JUN	Migraine - Céphalée (M-C)		M					M				M			M		M		M			M		M														
	Score MT (0-10)		8					6				3			8		3		8			10		6														
	Médication prise (X)		X					X							X				X				X															
	Indisposée (I)																						0	0	0	0	0											
JUL	Migraine - Céphalée (M-C)																																					
	Score MT (0-10)																																					
	Médication prise (X)																																					
	Indisposée (I)																																					
AUG	Migraine - Céphalée (M-C)																																					
	Score MT (0-10)																																					
	Médication prise (X)																																					
	Indisposée (I)																																					
SEP	Migraine - Céphalée (M-C)																																					
	Score MT (0-10)																																					
	Médication prise (X)																																					
	Indisposée (I)																																					
OCT	Migraine - Céphalée (M-C)																																					
	Score MT (0-10)																																					
	Médication prise (X)																																					
	Indisposée (I)																																					

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)



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



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'hémiplégie 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



Prise en charge non pharmacologique de la crise

Efficace chez certains patients Insuffisant chez la plupart

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

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.



Traitement de la crise : traitement par étapes!

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

Traitement pharmacologique de la crise

Traitement de crise :

- 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.
- Voie d'administration !
- Associations !



Evaluation du traitement

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

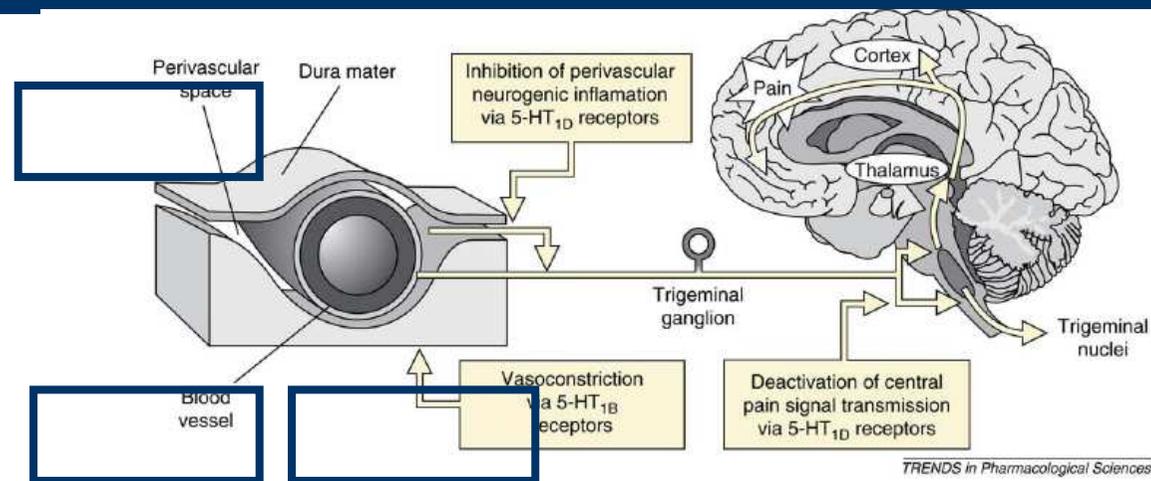
4 Questions :

- Êtes vous soulagé de manière significative 2 heures après la prise du traitement ?
- Le traitement st-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

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

→ 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

Comparaison des différents triptans

	sumatriptan	naratriptan	zolmitriptan
voies d'administration	orale, sc, nasale, rectale	orale	orale, nasale,
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)		

Les triptans

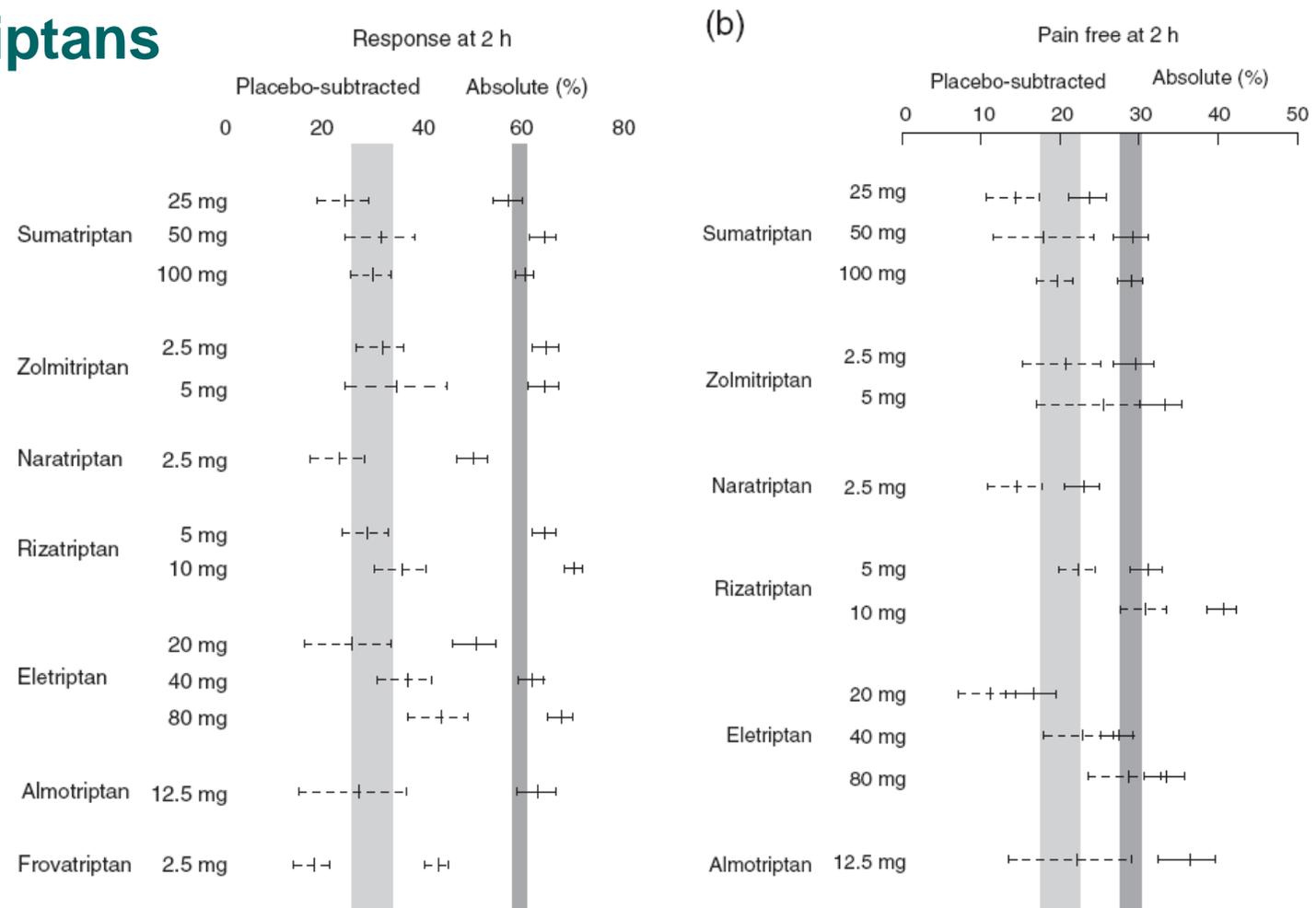


Figure 1 Headache response (a) and pain free after 2 h (b) after seven oral triptans. The shaded area indicates the 95% confidence intervals for sumatriptan 100 mg both for absolute responses and placebo-subtracted results (from (38) with permission from



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



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)

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.



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



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 ocytotique)

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

Association aux beta-bloquants non-sélectifs

Recommendations

	<i>Ergotamine in the acute treatment of migraine A review and European consensus. Brain, Vol. 123, No. 1, 9-18, 2000</i>
<p><i>Which patients?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients requiring migraine-specific therapy ▪ Patients established on ergotamine <p><i>Special cases</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients with very long attacks ▪ Patients with frequent headache recurrence 	<p><i>Limitations and comments</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪When a migraine-specific therapy is indicated, a triptan is a better choice than ergotamine for most patients ▪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 ▪Attacks lasting > 48 h may be usefully treated with ergotamine ▪Headache recurrence is probably less likely with ergotamine. ▪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.

Recommendations

	<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"> ▪ <i>Frequency of dosing:</i> 1/week or 6/month ▪ <i>Dose per attack:</i> single dose (0.5–2 mg) ▪ <i>Preferred route:</i> rectal 	<p><i>Limitations and comments</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ May be modified to four consecutive doses for menstrual migraine ▪ May be modified for use in cluster headache ▪ 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 ▪ 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.



Traitements de crise

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

- **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 :**
 - β -bloquants
 - Antidépresseurs
 - Antiépileptiques
 - Antagonistes du Ca
 - Antisérotoniergiques



Traitement de fond : β -bloquants

- β -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^{er} 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 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 :

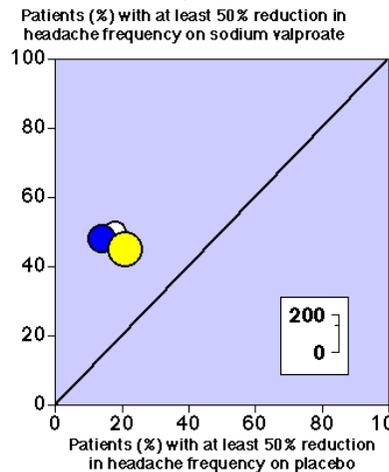
somnolence (alcool contre-indiqué),



Traitement de fond: anti-épileptiques

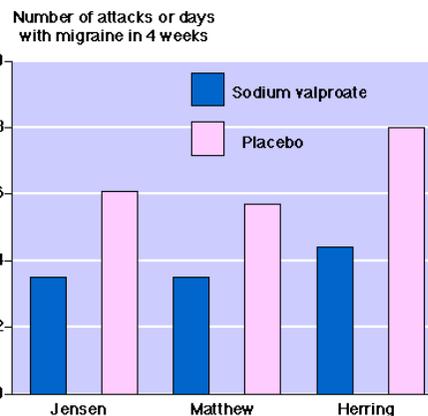
• Valproate de sodium :

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



Sodium valproate for migraine prevention
Clinical bottom line. Bandolier

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



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



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 :

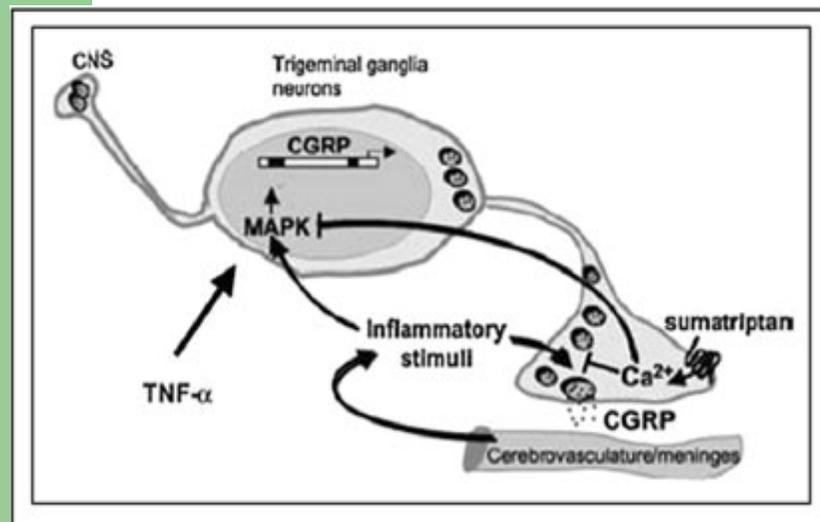
- prise de poids
- molécule ayant des propriétés anti-dopaminergiques (risque de syndrome extrapyramidal parkinsonien, ce qui en limite sa prescription)
- vasodilatation (induction de céphalées)

Contre-indications:

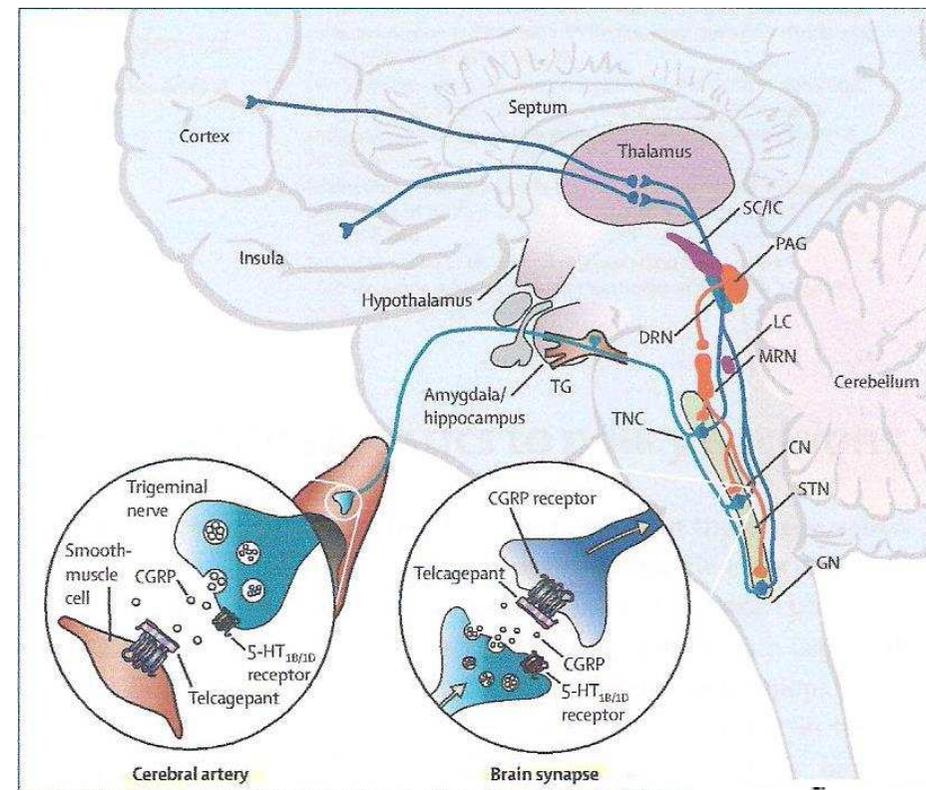
- Parkinson, risque de dépression.

Posologie: ½ à 1 cp.le soir

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



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

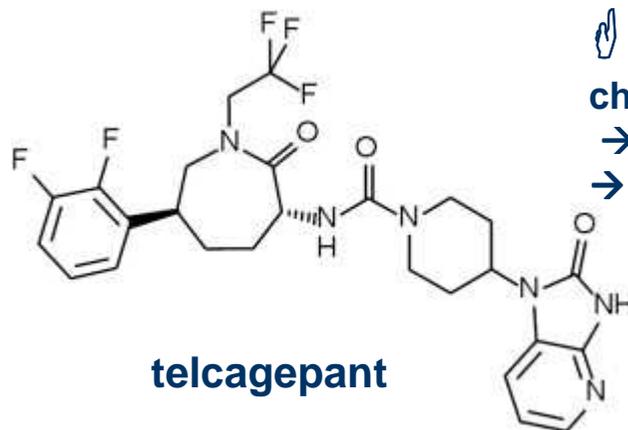


Edvinsson, Lancet 2008

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
 → réévaluation avant demande de mise sur le marché
 → recherche de nouveaux antagonistes.

Effet de classe?
 Effet spécifique au telcagepant?
 Effet non décelable si utilisation aigue?

Agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1F}

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_{1F}, le COL-144 diffère des triptans par sa structure chimique, son inactivité vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1B/D} 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_{1F} receptor agonist for acute migraine therapy. 14th Congress of the International Headache Society (Philadelphie) : 10-13 septembre 2009.

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.

14th Congress of the International Headache Society (Philadelphie) : 10-13 septembre 2009.

Nouvelles molécules?

→ Crise

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

→ Prévention

- **Tonabersat** → inhibiteur 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** → ?

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.

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