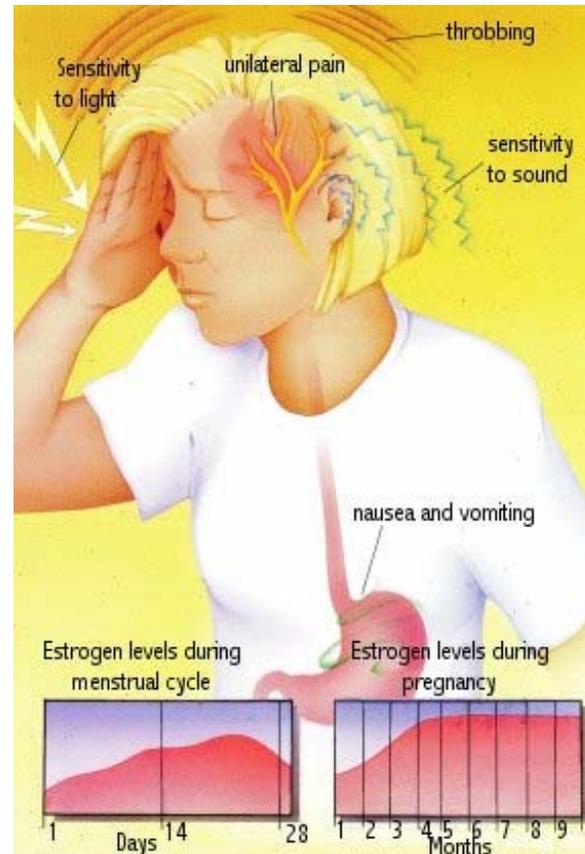


FARM 2227 : Pharmacologie spéciale

Migraine ...
Pharmacologie
et
Pharmacothérapie



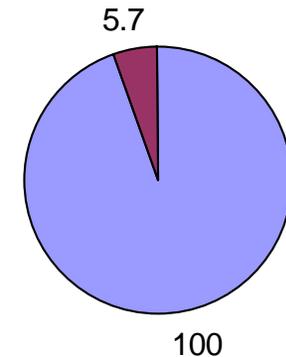
<http://www.bigcscottsboro.com/migraines.html>

Maux de tête et migraine ...

Classification des maux de tête

1. Maux de tête primaires

1. par contracture musculaire (rares)
2. **d'origine vasculaire (contractile)**
 1. migraine
 - **migraine classique** →
 - migraine compliquée
 2. maux de tête "en grappe" (*cluster headache*)



■ population ■ migraine

2. Maux de tête secondaires

(par augmentation de la pression intracrânienne)

- infection
- tumeur
- atteinte vasculaire de type hémorragie, thrombose
- traumatisme
- inflammation (artérite, ...)

3. Maux de tête psychogéniques

Migraine: caractéristiques de l'affection ...

Céphalée

- prédominance féminine (5:1; 20-50 ans);
- pulsatile, très douloureuse (lancinante...);
- affectant les régions frontales et temporales;
- hémicrânienne ("mi-graine"...) dans environ 50 % des cas;
- souvent cataméniale (chez la femme).

Symptômes neurologiques associés:

apparaissant (parfois) avant la crise

(aura; migraine "classique"; souvent absents dans la migraine commune)

- visuels (scotomes, scintillements, photophobie)
- hyperexcitabilité sensorielle (sons, douleurs, lumière)
- nausées et vomissements ...

S'installe graduellement (1 à 2 heures), persiste de 6 à 48h (!!)

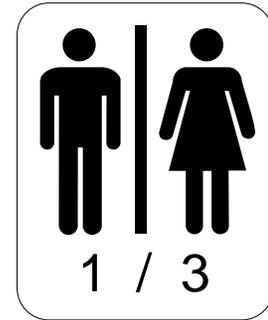
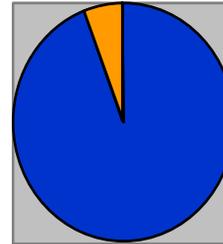
Survient de façon régulière (jusqu'à plusieurs fois par semaine...)

Ne pas confondre avec les "**Céphalées en grappe**" (*cluster headache*):

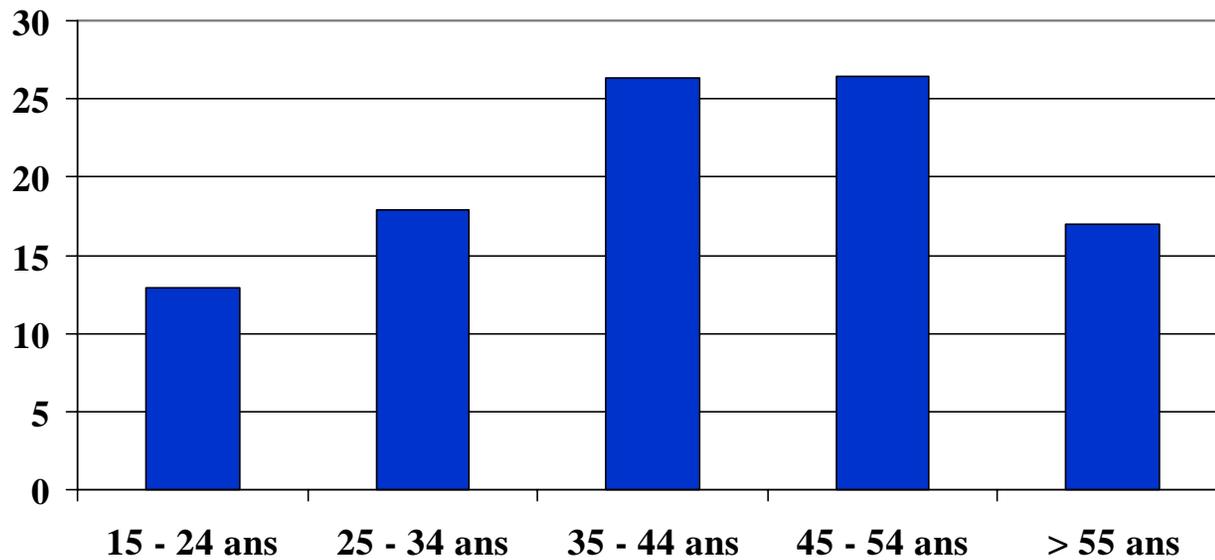
- salves de céphalées (plusieurs par jour; 1 à 3h; douleurs très vives)
- survenant sur des périodes de 1 à 3 mois entrecoupées de périodes de rémission (plusieurs mois)
- accompagnées de signes neurovégétatifs (larmoiement, rhinorrhée, inflammation conjonctivale)
- forte prédominance masculine (5:1)

Migraine: épidémiologie...

Pourcentage de la population belge adulte:



Répartition en fonction de l'âge:



personnes actives → problèmes sociaux

Phases de la crise migraineuse (1/2)

1. Prodromes : quelques heures à deux jours avant la crise

- • symptômes psychologiques: dépression, euphorie, irritabilité
- raideur dans la nuque
- sensation de soif, fringale de certains aliments, ...

2. Aura : 1 h avant la migraine

ischémie neurologique



réduction du champ de vision
scotome
perte de sensibilité aux extrémités
altération de fonctions motrices
aphasie
dysphonie

Phases de la crise migraineuse (2/2)

3. **Migraine** : douleur matinale

- sensation de lourdeur; battements dans les tempes
- ⊕
 - photophobie
 - phonophobie
 - anorexie
 - nausées
 - troubles digestifs

4. **Postdromes** :

- fatigue, somnolence, irritabilité

Définition de la migraine

(selon *l'International Headache Society*)

Céphalalgie durant de 4 à 72 heures

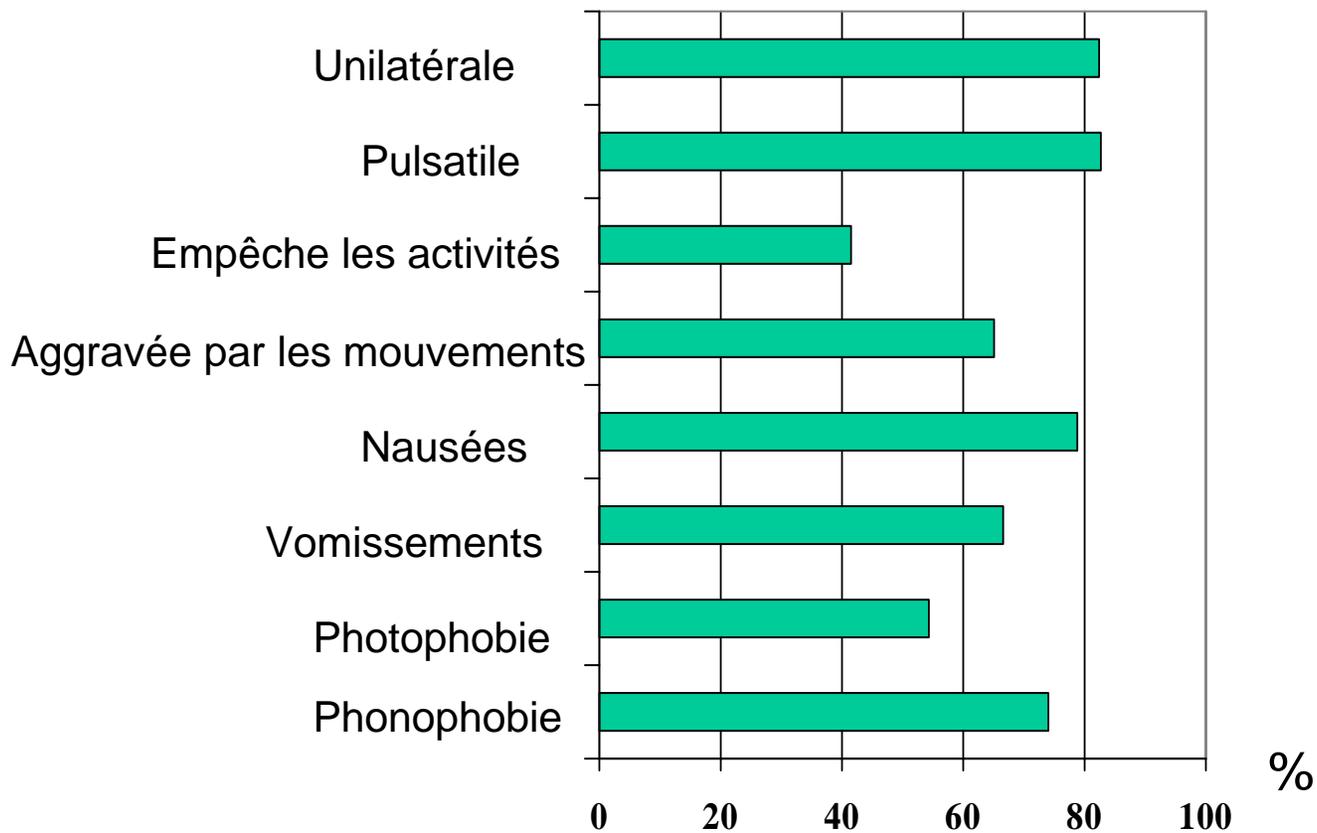
→ Douleur ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes:

- unilatérale
- pulsatile
- aggravée par l'activité physique de routine
- intensité modérée à sévère (empêche les activités)

→ Un des symptômes associés suivants:

- nausées et vomissements
- photophobie / phonophobie

Principales plaintes des patients migraineux



Signes cliniques: comparaison avec la céphalée en grappe et la céphalée de tension

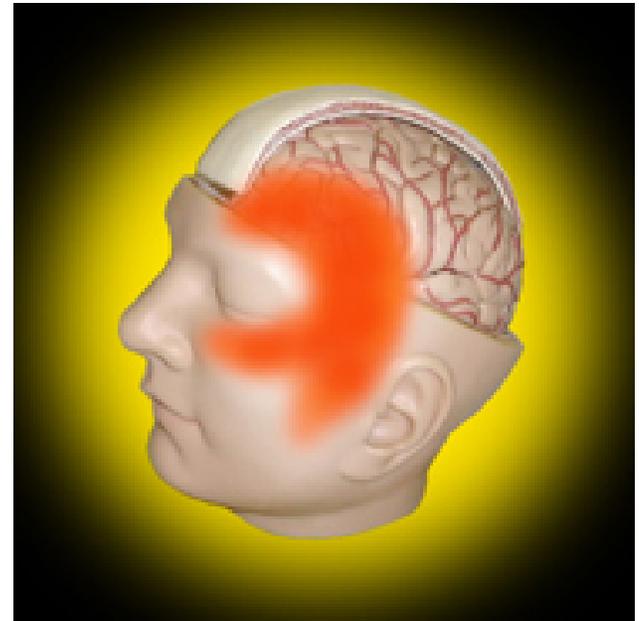
| | Migraine | Tension | Grappe |
|--|------------------------|----------------------|---------------------------------|
| Localisation de la douleur | tempes 1 ou 2 côtés | serrement 2 côtés | tempes, péri-orbités 1 côté |
| Durée de la douleur | matin 4 - 72 h | 2 h - qq jours | salves nocturnes 30 - 90 min |
| sévérité de la douleur | modérée à sévère | modérée | insupportable |
| nausées, photophobie phonophobie | oui | non | non |
| larmoiements, rhinorrhée yeux injectés | possible | non | oui |

Localisation des douleurs migraineuses

migraine

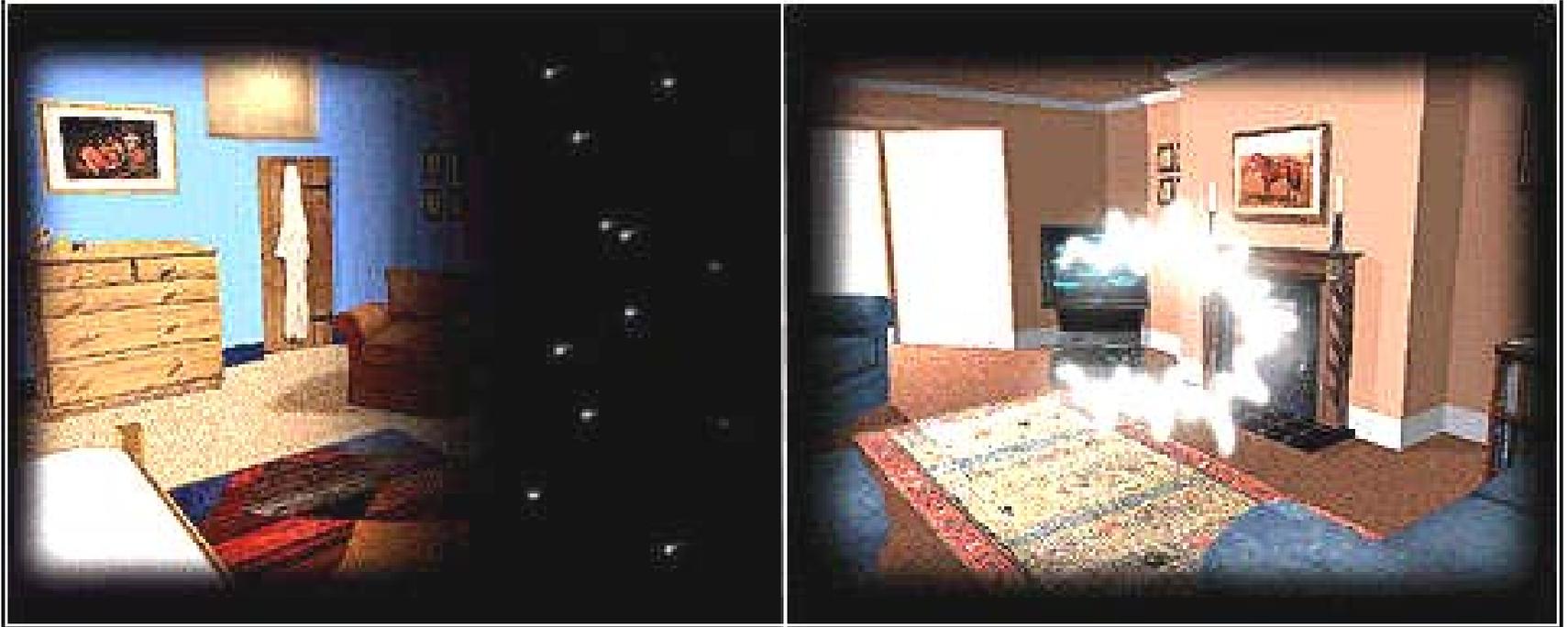


céphalée en grappes



Migraine et troubles de la vision

Altération du champ visuel et scotome



Migraine et troubles de la vision

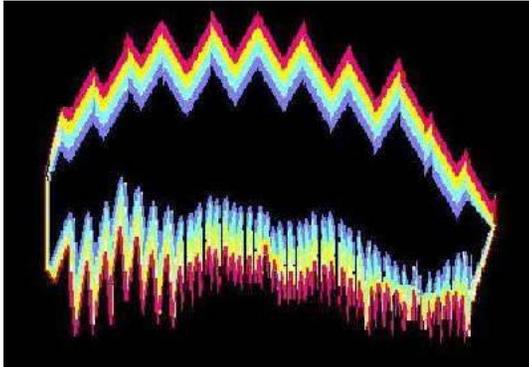
Scintillating scotoma



This (greatly speeded up) cartoon of a classic migrainous scintillating scotoma shows its development from a small paracentral bright spot to an enlarging bright, curved, zig-zag line (the scintillation) in the left visual field. Inside the line, vision is dark and obstructed (the scotoma). The interval from the onset to the full enlargement of the zig-zag line is usually about 10-20 minutes. Soon after its full development, the image disappears. This phenomenon has been called a "fortification spectrum" because of its resemblance to aerial views of the walls surrounding medieval cities (admittedly not very apparent in this cartoon). Of his own spectra, Hubert Airy (1854) said that "...at its height it seemed like a fortified town with bastions all round it, these bastions being coloured most gorgeously...All the interior of the fortification, so as to speak was boiling and rolling about in a most wonderful manner as if it was some thick liquid all alive."

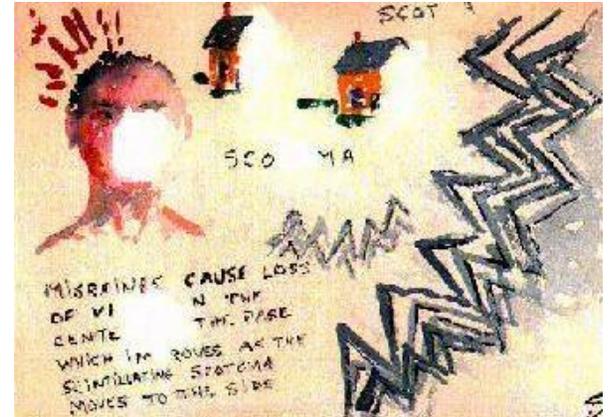
Migraine et troubles de la vision

Colorful Scintillating scotoma



"It is difficult to remember all of the colors and the configuration of the aura. I think I have done a fair job even though it is not in motion. The black background and the vivid colors are essentially what I see. It always begins with an annoying small blind spot slightly to the right and down in my field of view. Then a few minutes later, a small, fluttering sawtooth image appears in the upper right of my visual field. This opens up to a loop of shimmering sawtooth patterns which travel around this loop. Over the next 20 minutes the loop expands to a large circle and then vanishes outward from my field of view."

Visual migraine aura with herringbone pattern and scotoma



Physiopathologie de la migraine

Origine
vasculaire

vasoconstriction
intracrânienne



souffrance cérébrale



vasodilatation
intracrânienne

Origine
neurologique

déséquilibre
du système
sérotoninergique

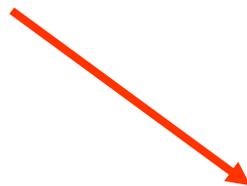


Origine tri-gémino
vasculaire

stimulation du
trijumeau

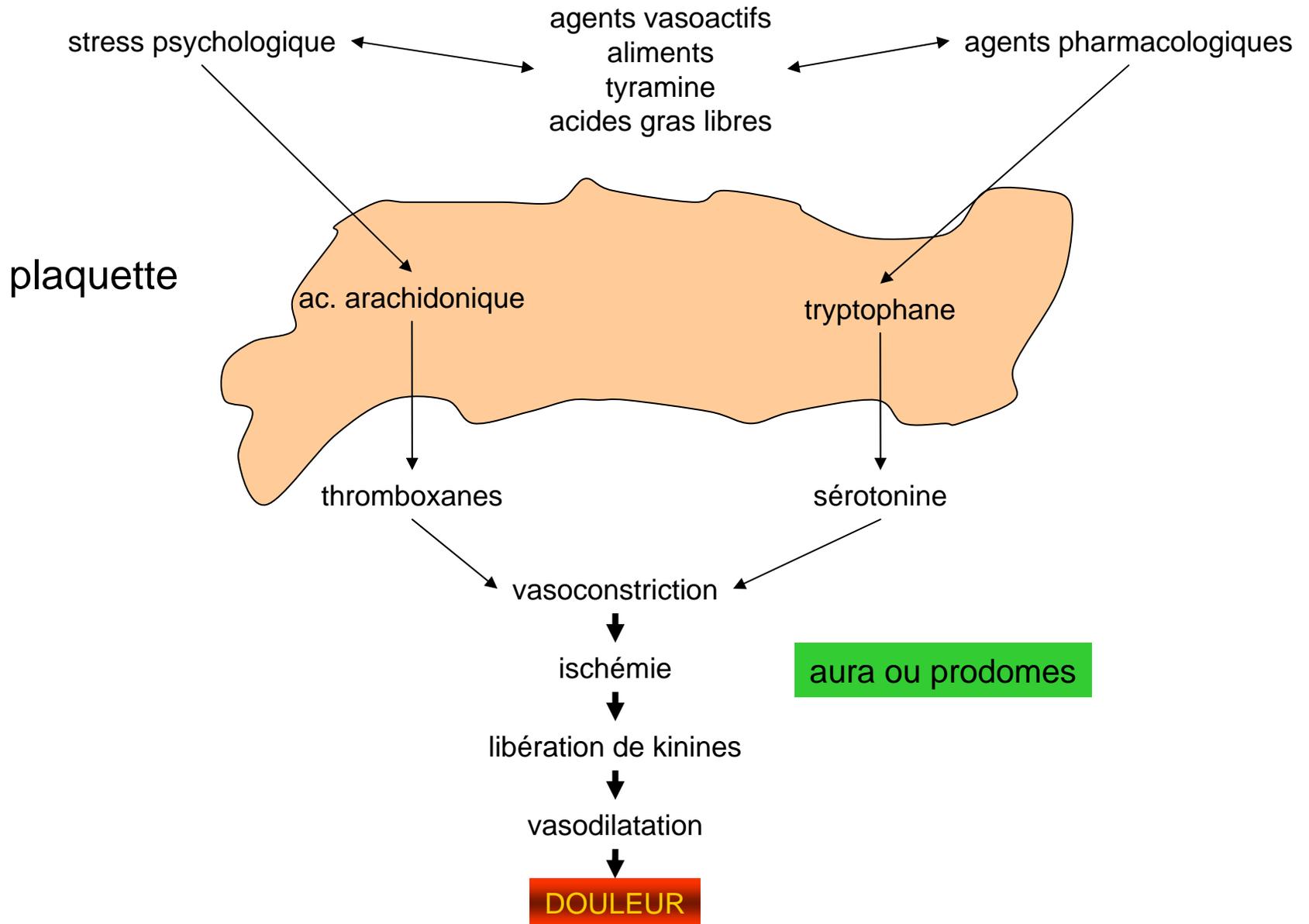


production de
neurotransmetteurs
inflammatoires
substance P,
neurokines,
enképhalines,
prostaglandines,
CGRP hyperalgésique
(calcitonin gene related peptide)



migraine

Origine vasculaire ...



Variation du flux cérébral durant la migraine ...

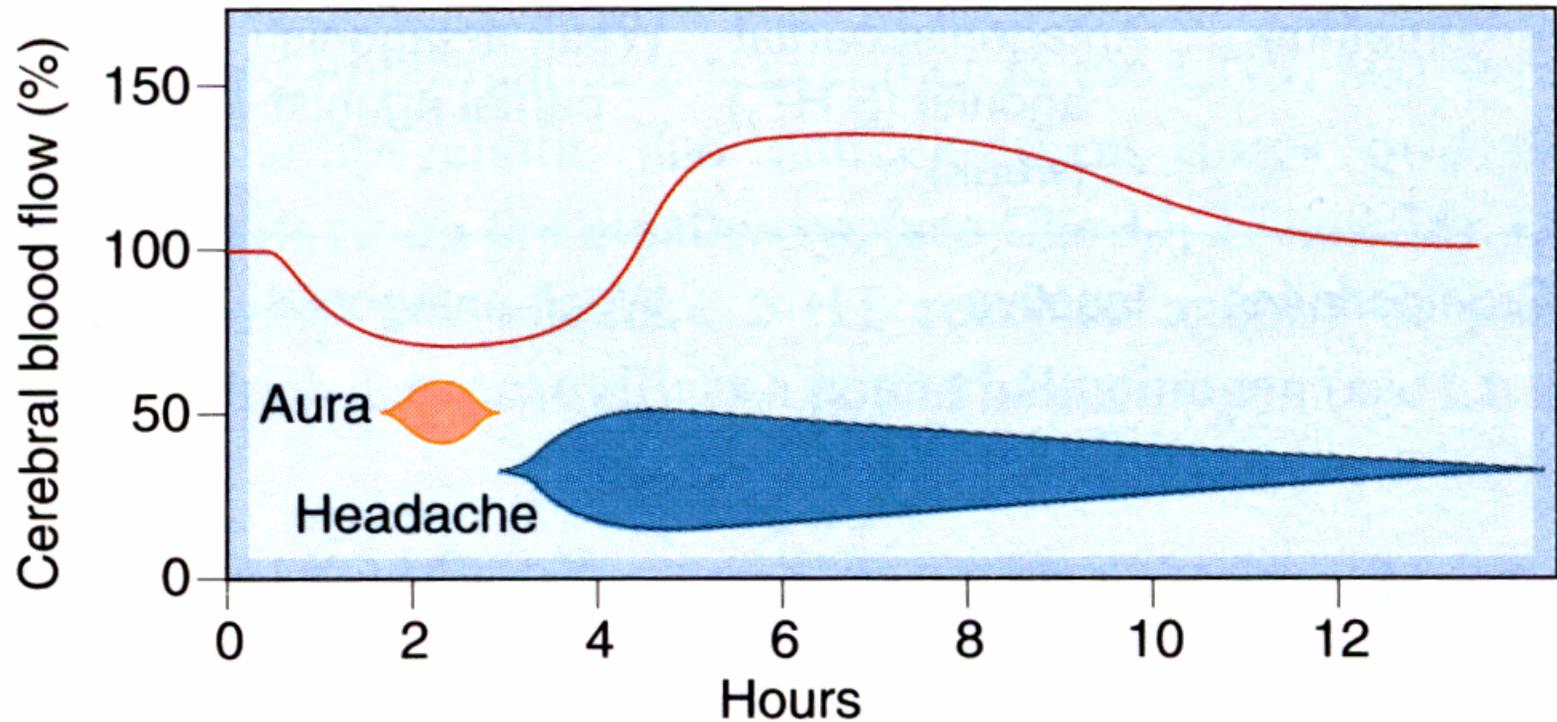


Fig. 12.2 Cerebral blood flow changes during migraine.
(After Olesen et al. 1990.)

Migraine: facteurs déclenchants

Facteurs psychologiques

- stress, anxiété, dépression

Facteurs environnementaux

- tabac
- odeurs fortes
- bruits intenses
- lumières scintillantes
- changements de température

Facteurs alimentaires directs

- alcool
- aliments contenant de la **tyramine**
- chocolat, café, (**xanthines**)
- additifs alimentaires

Médicaments

- cimétidine
- oestradiol et dérivés; thérapie hormonale de substitution; contraceptifs oraux ...
- fluoxétine et analogues
- nitroglycérine
- antagonistes calciques

Facteurs hormonaux

- menstruations
- grossesse
- ménopause

Style de vie

- excès ou manque de sommeil
- fatigue, activité physique exténuante
- régimes alimentaires inadéquats...

Migraine: traitement

Prévention

- mettre le patient à l'abri de facteurs déclenchant (e.a. médicaments !!)
- corriger le style de vie

Crise aiguë

- analgésiques simples (paracétamol, AINS) en début de crise (associer du métoclopramide pour accélérer la résorption [nausées... !])
- ergotamine (agoniste 5HT_{1D} partiel) mais
- triptans (agonistes 5HT_{1D})

Prophylaxie (chez les patients ayant plus d'une crise importante par mois)

- β -bloquants (propranolol, ...)
- antagonistes 5HT₂
(pizotifen, méthysergide, cyproheptadine [action anti-histaminique et anticalcique])
- antidépresseurs tricycliques
- α 2 agonistes (clonidine, ...) odeurs fortes
- antagonistes calciques (!! paradoxal)

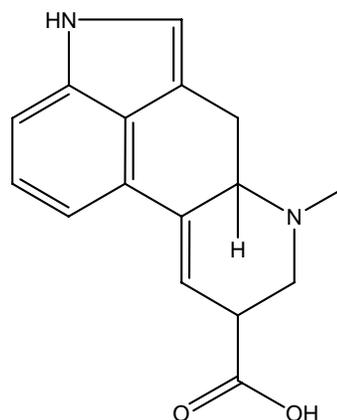
Migraine ... et ergot de seigle ...

- historiquement, les **extraits d'ergot de seigle** ont été les premiers antimigraineux...
- Ces extraits étaient connus depuis l'antiquité pour contenir des principes actifs ayant un effet vasoconstricteur et myoconstricteur très puissant entraînant
 - des gangrènes
 - des avortementset ayant également des effets hallucinogènes et convulsivants

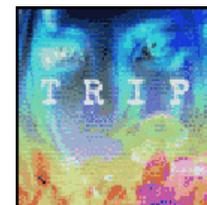
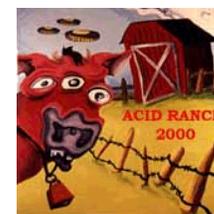


L'ergot de Seigle, *Claviceps purpurea*, est un champignon parasite des céréales qui contient divers alcaloïdes polycycliques dérivés naturels de l'acide lysergique. C'est un champignon microscopique appartenant à la classe des Ascomycètes et à la sous classe des Pyrénomycètes. Il parasite notamment le seigle et le blé.

<http://www.didier-pol.net/8ergot.htm>



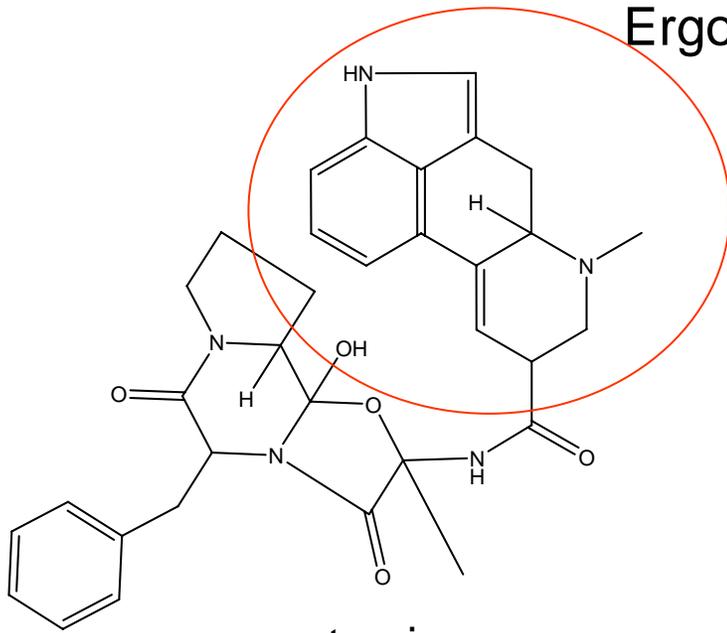
acide lysergique (LSD)



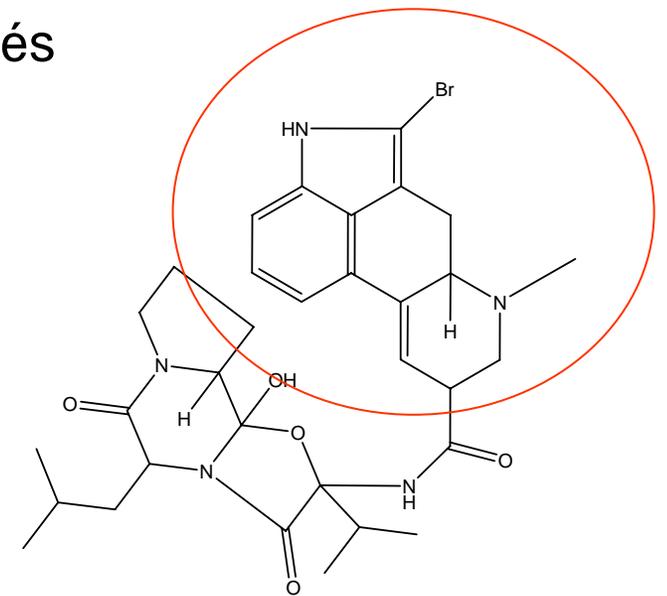
Migraine ... et ergot de seigle ...

- le principe actif principal est de l'ergot de seigle est **l'ergotamine**
 - agoniste/antagoniste partiel des récepteurs à la sérotonine (5-HT)
 - agoniste partiels des récepteurs α -adrénergiques des vaisseaux (mais antagoniste à d'autres sites)
- les dérivés de l'ergotamine incluent
 - la **dihydroergotamine** (activité semblable sur les récepteurs 5-HT mais antagoniste des récepteurs α -adrénergiques)
 - l'**ergométrine** (action préférentielle sur le muscle utérin)
 - le **méthysergide** (antagoniste des récepteurs 5-HT₂)
 - la **bromocriptine** (inactive sur les récepteurs 5-HT mais agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques)

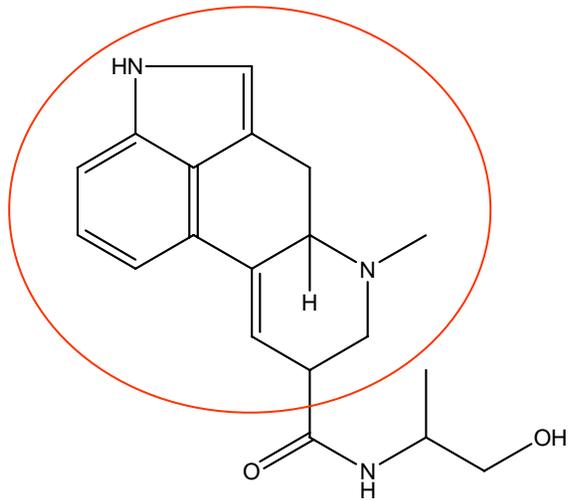
Ergotamine et dérivés



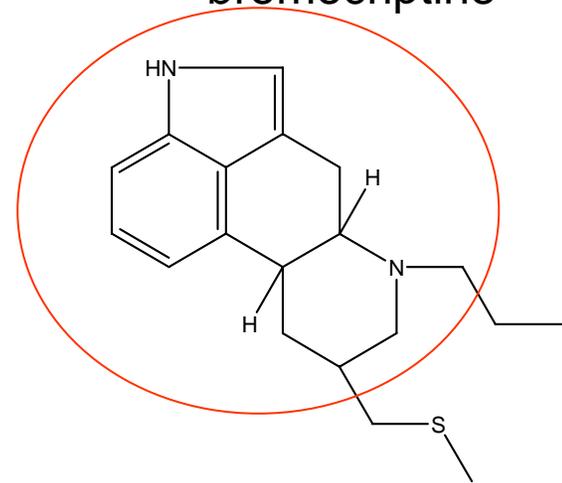
ergotamine



bromocriptine



ergométrine

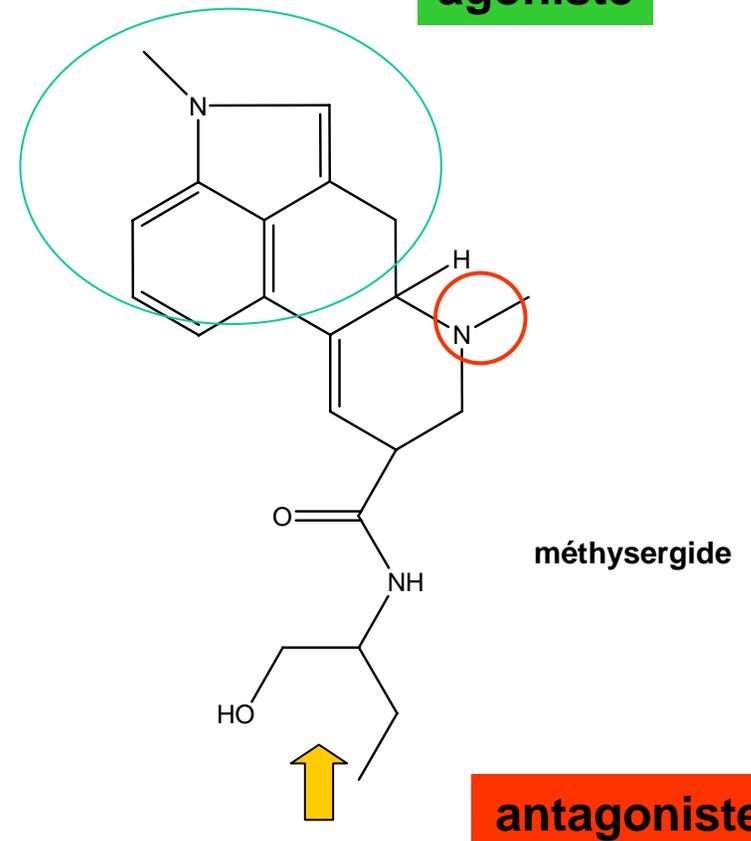
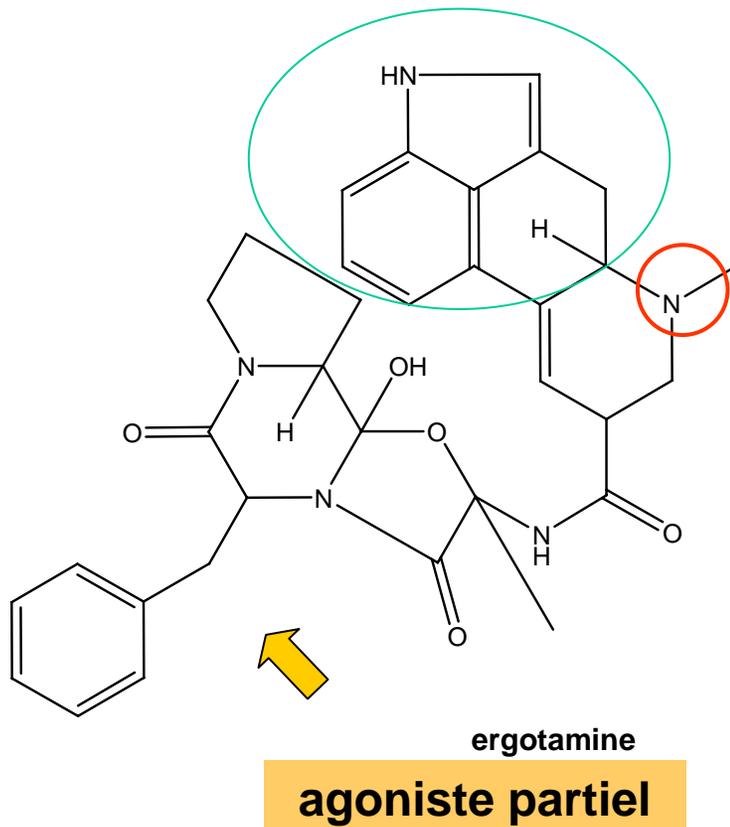
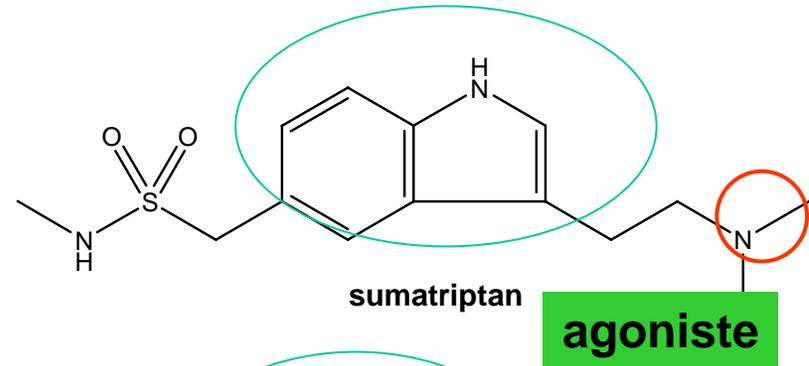
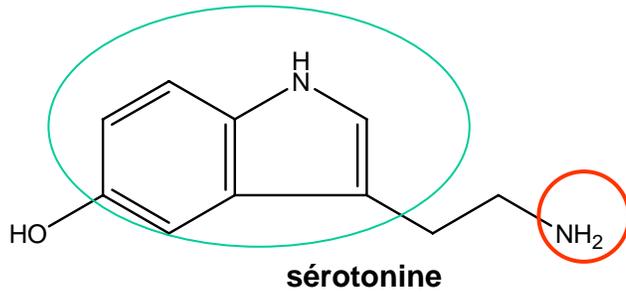


pergolide

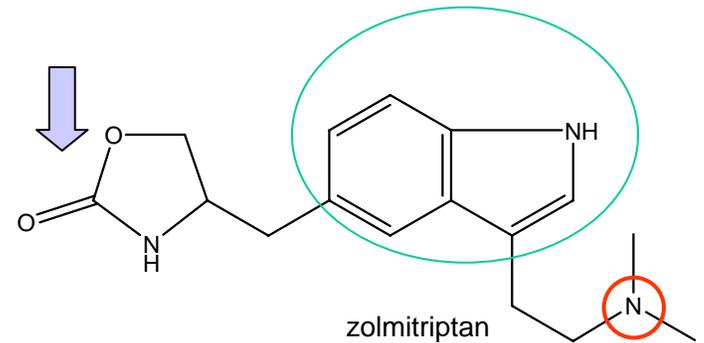
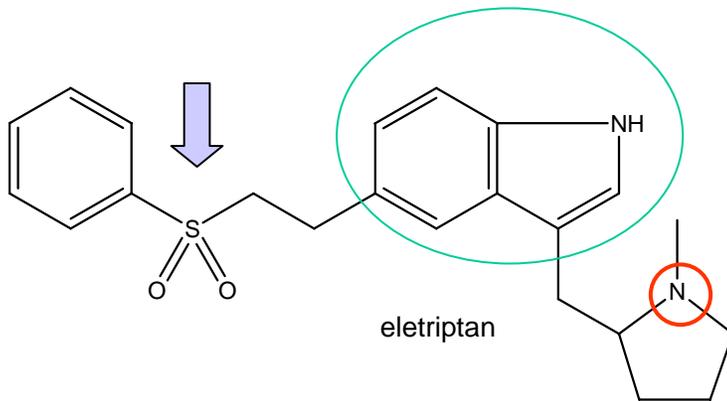
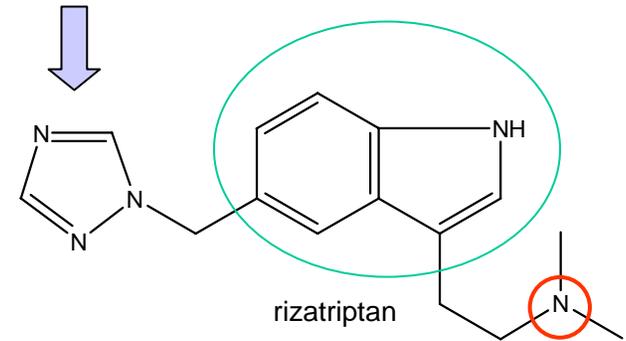
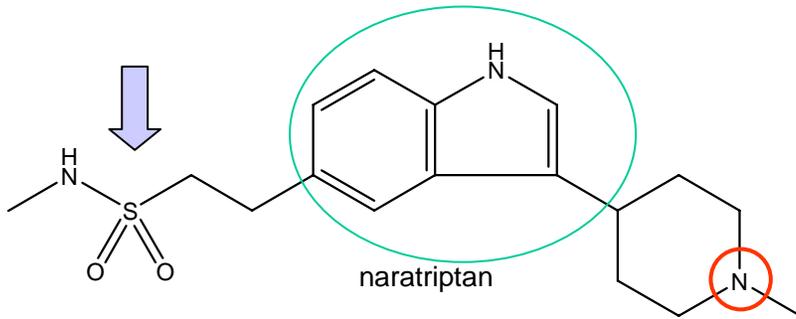
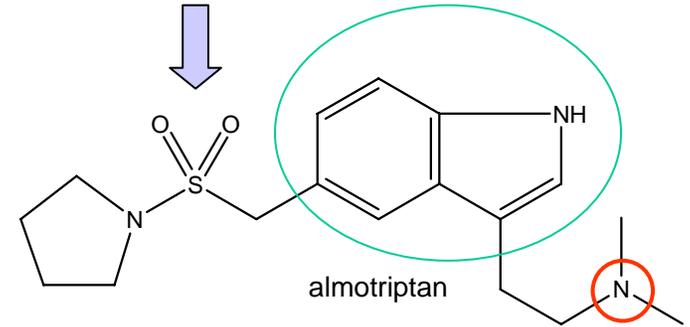
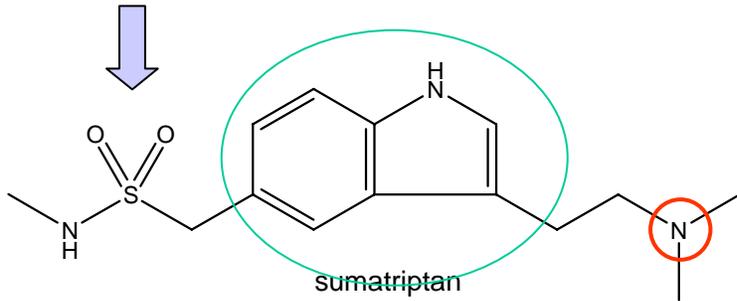
Récepteurs à la sérotonine...

| Dénomination | Localisation | Effets physiologiques | Agonistes / antagonistes |
|--------------------------|---|--|----------------------------------|
| 5-HT _{1A} | SNC | diminution de l'activité | AG: buspirone |
| 5HT _{1D} | vaisseaux intracrâniens | vasoconstriction | AG: triptans |
| 5HT ₁ (glob.) | vaisseaux | vasoconstriction | AG (partiel): ergotamine |
| 5-HT _{2A} | musculature lisse poumon plaquettes | vasoconstriction bronchoconstriction agrégation plaquettaire | ANT: méthysergide |
| 5-HT ₃ | arema postrema | vomissement | ANT: sétrons |
| 5-HT ₄ | tractus gastro-intestinal | libération d'acétylcholine | AG: métoclopramide, cisapride |

Sérotonine et agonistes-antagonistes sérotonergiques



Vous avez dit "triptans" ...



Traitement: approche non-pharmacologique (en premier lieu et avant le traitement pharmacologique)

- identification et éviction des facteurs déclenchants
- respect des rythmes biologiques
- alimentation saine et régulière
- consommation constante de caféine
- exercices de relaxation
- application de glace sur le front/les tempes



Traitement de la crise migraineuse (1/5)

NB: résolution spontanée → limiter le nombre et l'intensité des crises

Traitements non spécifiques: analgésiques / AINS



toxicité
gastrique

- + gastrocinétique (motilité digestive réduite pdt crise - antinauséux)
- forme soluble / voie rectale
- éviter les associations à la caféine ou à la codéine

doses initiales

voie d'administration

| | | |
|-------------|-------------|----------------|
| AAS | 650-1000 mg | orale |
| paracétamol | 500-1000 mg | orale, rectale |
| naproxène | 750 mg | orale, rectale |
| ibuprofène | 800-1200 mg | orale, rectale |
| diclofénac | 50-100 mg | orale, rectale |

Traitement de la crise migraineuse (2/5)

Traitements spécifiques: agonistes de la sérotonine

1. ergotamine et dérivés

- action non spécifique: agonistes 5-HT-1 et α -adrénergiques

- effets secondaires:

Fréquents: nausées, vomissements
(paresthesie, refroidissement des extrémités)

Graves: spasmes vasculaires : ERGOTISME (surdosage !)
usage chronique: fibrose

- interactions médicamenteuses: inhibiteurs CYP 3A4 (macrolides)



Traitement de la crise migraineuse (3/5)

Comparaison des dérivés de l'ergot

tartrate d'ergotamine

mésylate de dihydroergotamine

| voies d'administration | (orale + caféine) rectale | orale, nasale, parentérale |
|------------------------|--|----------------------------|
| efficacité | ++  | + |
| effets sec. nausées | +++  | + |
| céphalées | +++ | + |
| dose | | |
| orale | 1 mg (max 6/24 h) | 2.5 mg (max 10 / 24 h) |
| rectale | 2 mg (max 4/24 h) | |
| parentérale | | 1-2 mg (max 3 / 24 h) |

Traitement de la crise migraineuse (4/5)

Traitements spécifiques: agonistes de la sérotonine

2. triptans

- agonistes 5-HT_{1B} : vasoconstriction intracrânienne / coronaire
5-HT_{1D} : réduction de l'inflammation
- action sur douleur - nausées - photo et phonophobie
- effets secondaires:
 - Fréquents:** fourmillements, vertiges, nausées, somnolence
 - Graves:** douleurs thoraciques ~ **spasmes coronariens**
- interactions médicamenteuses: dérivés de l'ergot 
 - IMAO + sumatriptan – zolmitriptan: ↑ effets vasoconstricteurs
 - cimétidine (inh. CYP1A2) + zolmitriptan

Traitement de la crise migraineuse (5/5)

Comparaison des triptans : même efficacité mais différences PK

| | 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) | | |

éviter si nausées

soulagement rapide

irritation locale

Comparaison des tryptans

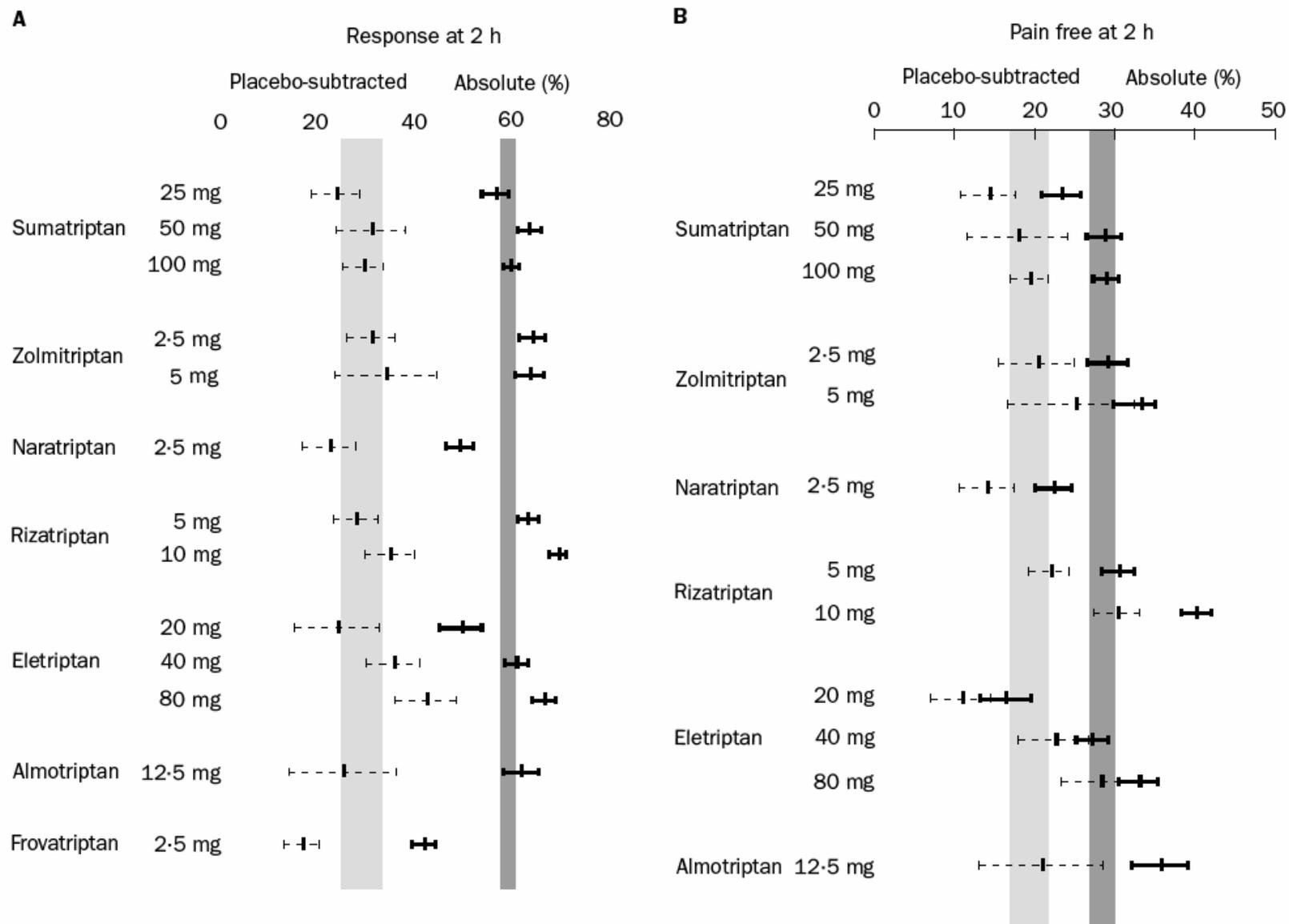


Figure 1: **Absolute and placebo subtracted efficacy results at 2 h**

A: rates of headache response; B: rates of pain-free. Mean and 95% CIs given for each triptan. Grey shaded regions are the 95% CIs for 100 mg sumatriptan.

INTERPRETATION: At marketed doses, all oral triptans were effective and well tolerated. 10 mg rizatriptan, 80 mg eletriptan, and 12.5 mg almotriptan provide the highest likelihood of consistent success. Ferrari et al. Lancet 2001; 358:1668-75

Traitement de la crise migraineuse : que faire ?

1. Réponse difficile à prévoir → choix du traitement individualisé, sur base de

- fréquence et sévérité des crises
- degré d'invalidité
- symptômes associé
- comorbidité

Recommandation : premier choix: AINS - paracétamol

si pas de réponse : triptans - dérivés de l'ergot

2. Limiter la prise de médicaments (2 X / semaine) car

- risque de céphalée d'origine médicamenteuse (↗ fréquence maux de tête)
- risque de céphalée de rebond à l'arrêt du traitement
(ergotamine, triptans, analgésiques)

3. Choisir la voie d'administration adéquate (nausées!)

Recommandation : si nausées → voie non-orale

co-administration d'anti-émétique

Traitement de fond de la migraine (1/6)

Pour quel patient ?

- 2-3 crises invalidantes / mois
- médicaments de crise inefficaces, contre-indiqués; effets secondaires trop importants
- surconsommation de médicaments symptomatiques
- mauvaise gestion par le patient du traitement de la crise

 traitement long (mois - années)

 commencer par des doses faibles
et adapter pour un index thérapeutique optimal

 choisir en fct du patient (comorbidité, effets secondaires)

Traitement de fond de la migraine (2/6)

Beta-bloquants : premier choix (sauf si C.I.);
dérivés sans ASI; cardiosélectivité en fct du patient

- surtout si migraine liée au stress
- réduit la fréquence des crises

- Effets secondaires: fatigue, dépression, nausées, insomnies

- C.I.: troubles CV, hypotension
asthme, diabète

- contrôler la tension; réduire la dose progressivement lors du sevrage

| | |
|---------------|----------------|
| Propranolol : | 80-240 mg/jour |
| Timolol: | 20-30 mg/jour |
| Aténolol | 100 mg/jour |

Traitement de fond de la migraine (3/6)

Anti-dépresseurs

tricycliques: amytriptiline uniquement (25-75 mg/jour)

- surtout si simultanément à des céphalées de tension
- sédation → prendre le soir
- effets anticholinergiques: sécheresse de la bouche, vision trouble, rétention urinaire
- prise de poids

inhibiteurs de MAO

- réserver aux cas réfractaires
- effets secondaires: hypotension orthostatique - toxicité hépatique
- risque d'hypertension si prise de sympathomimétiques
- régime pauvre en tyramine

Note: la place des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine n'est pas claire ...

Traitement de fond de la migraine (4/6)

Antiépileptiques :

- **valproate sodique** (600 mg/jour)
 - surtout si aura prolongée
 - réduit la fréquence, la durée, la sévérité des crises
 - effets secondaires: alopécie
 - prise de poids
 - troubles de la fonction hépatique
- **topiramate et gabapentine**
 - études récentes (supér. au placebo)

Traitement de fond de la migraine (5/6)

Anti-sérotoninergiques

- méthysergide (2 à 6 mg/jr)
efficace mais réserver aux cas réfractaires pour cause de toxicité
risque de fibrose → interrompre le traitement tous les 6 mois
pendant 3-4 semaines
- (pitozifène - oxétorone)
efficacité mal démontrée
effets secondaires: prise de poids - somnolence

Traitement de fond de la migraine (6/6)

Antagonistes du Ca :

flunarizine >>>> verapamil, nifédipine, nimodipine
(10 mg; réduire après réponse ou espacer les doses)

- vasodilatation : risque d'induire des céphalées
- réduit la fréquence des crises
- effets secondaires: **symptômes extrapyramidaux**
prise de poids
sommolence
- C.I. : parkinson

Traitement de fond de la migraine : que faire ?

1. traitement individualisé, sur base de

- réponse du patient
- risques d'effets secondaires
- symptômes associé
- comorbidité

Médicaments les plus actifs: beta-bloquants
amitriptyline
valproate

2. éducation du patient,

- prise en charge des crises et du traitement de fond
- abus de médicament dangereux



Prise en charge du patient migraineux: Rôle de conseiller du pharmacien

- calendrier des épisodes migraineux
des symptômes associés
- adéquation de la voie d'administration
- suivi de traitement (efficacité, effets secondaires, posologie)
- conseils d'hygiène de vie
- vigilance quant à l'utilisation chronique d'antalgiques
- un conseil qui tienne compte des moyens du patient...

Mais n'oubliez pas ...

Céphalées par abus d'analgésiques et d'antimigraineux

Un usage trop fréquent d'analgésiques et d'antimigraineux à des doses trop élevées en raison de céphalées (de type migraineux ou autre), peut entraîner une augmentation de la fréquence des plaintes de céphalées, allant presque jusqu'à des plaintes quotidiennes. Dans la littérature, ce phénomène est appelé entre autres «céphalées aux analgésiques», «céphalées induites» ou "*medication-overuse headache*". Ces céphalées aux analgésiques constituent un problème fréquent, surtout chez les femmes; sur base d'études épidémiologiques réalisées entre autres en Espagne, la prévalence est évaluée environ à 1% dans la population générale. A l'origine, ce type de céphalées n'était décrit qu'avec les dérivés de l'ergot, mais on estime à présent que le paracétamol, l'acide acétylsalicylique, le dextropropoxyphène, et des analgésiques morphiniques - qui sont souvent pris en association avec des substances telles que la caféine, la codéine et des barbituriques -, ainsi que les triptans et probablement les AINS peuvent aussi être en cause. Selon *l'International Headache Society*, les critères de diagnostic de «*medication-overuse headache*» sont les suivants.

- Les céphalées sont présentes plus de 15 jours par mois.
- L'analgésique ou l'antimigraineux est pris plus de 10 jours par mois pendant plusieurs mois consécutifs.
- Dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement en cause, les céphalées disparaissent ou retrouvent leurs caractéristiques initiales.

Il ressort d'études d'observation que les céphalées aux analgésiques apparaissent plus rapidement avec les triptans (après 1,7 ans en moyenne) et les dérivés de l'ergot (après 2,7 ans en moyenne) qu'avec les analgésiques (après 4,8 ans en moyenne). Chez les patients présentant des céphalées aux analgésiques, il faut essayer d'arrêter la prise du médicament responsable.

- Les analgésiques (y compris les préparations à base de caféine), les dérivés de l'ergot et les triptans peuvent être arrêtés brutalement, mais il faut tenir compte de l'aggravation temporaire des céphalées, et aussi de l'apparition de symptômes de sevrage tels que nausées, vomissements, hypotension, tachycardie, anxiété et nervosité. Ceux-ci durent probablement moins longtemps lors de l'arrêt d'un triptan. Un traitement de transition peut être instauré pour une courte période: par ex. par des antiémétiques, des AINS ou des corticostéroïdes. Une hospitalisation est parfois nécessaire.
- Les analgésiques morphiniques, les sédatifs ou les hypnotiques doivent être arrêtés simultanément.

Un soutien psychologique et le suivi du patient ont leur importance. Les données relatives aux chances de succès sont décevantes: 50 % des patients rechutent dans les 5 ans suivant l'arrêt de l'analgésique ou de l'antimigraineux.

Pour prévenir l'apparition de céphalées aux analgésiques, il est important chez des patients souffrant de céphalées, en particulier de migraine mais aussi d'autres formes, de limiter la prise d'analgésiques et d'antimigraineux à maximum 6 ou 8 jours par mois ou 2 jours par semaine, et d'envisager à temps un traitement prophylactique. Les associations, certainement celles qui contiennent de la codéine ou des sédatifs, doivent être évitées.

Un peu de pharmacoéconomie (simple *)...

| Médicament | Prix unitaire | Prix (crise / jr) |
|---|-----------------------|---------------------------|
| Traitement de la crise | | |
| Sumatriptan (IMITREX ®) spray | € 20.30 pr 2 x 10 mg | € 10.15-20.30 (1-2 doses) |
| Sumatriptan Sandoz compr. | € 27.10 pr 6 x 50 mg | € 4.41-8.82 (50-100 mg) |
| CAFERGOT ® (caféine 100 mg /ergotamine 1 mg) | € 5.03 pr 20 co. | € 0.50 (2 co.) |
| <hr/> | | |
| Traitement de fond | | |
| propranolol (générique TEVA) | € 3.20 pr 100 x 40 mg | € 0.13 (160 mg/jr) |
| amitryptiline (REDOMEX ®) | € 4.89 pr 40 x 25 mg | € 0.24 (50 mg/jr) |
| valproate (générique Merck) | € 9.59 pr 50 x 300 mg | € 0.38 (600 mg/jr) |
| flunarizine (générique Topgen) | € 11.16 pr 50 x 5 mg | € 0.45 (10 mg) |
| Méthysergide (DESERIL ®) | € 29.20 pr 100 x 1 mg | € 0.58-1.75 (2-6 mg) |

* coût d'acquisition

Le mot de la fin ...

A chaque crise de migraine sa solution



Pour en savoir plus ...

Ferrari et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine: a meta-analysis of 53 trials.
Lancet 2001; 358:1668–75.

Snow et al. Pharmacological management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache.
Ann. Intern. Med. (2002) 137: 840-849

Fiche de transparence du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP)

Disponibles sur i-campus ...