

Table 44.1 Classification of Headache

-
- I. Primary Headache Disorders
 - A. Muscle contraction headaches
 - B. Vascular headaches
 - 1. Migraine
 - a. Classic migraine
 - b. Common migraine
 - c. Complicated migraine
 - 2. Cluster
 - a. Episodic
 - b. Chronic
 - i. Primary
 - ii. Secondary
 - c. Chronic paroxysmal hemicrania
 - II. Psychogenic Headache Disorders
 - III. Secondary Headache Disorders
-

660

↑ de la femme intracranienne
 { • infection
 • tumeur
 • hémorragie
 (di Pino)

Table 44.3 Evaluation of Patients With Headache

-
- Obtain a history of the headache or illness.
 - Perform a neurologic examination to identify evidence of neurologic abnormalities.
 - Obtain a computed tomography (CT) scan of the head if tumor, abscess, or hemorrhage is suspected.
 - Perform a lumbar puncture (usually CT scan is done first) if infection is suspected.
 - Identify any metabolic abnormalities, electrolyte disturbances, drug effects, and withdrawal symptoms.
 - Identify any severe emotional disturbances.
 - Suspect temporal arteritis in elderly patients with new-onset headache and obtain sedimentation rate and temporal artery biopsy, if indicated.
-

Tableau 1: La migraine

Définition-synonymes:	Céphalée ou céphalgie vasculaire.
Caractéristiques:	Céphalée pulsatile (régions frontale et temporale), hémicrânienne (dans 50% des cas), cataméniale.
Symptômes neurologiques (migraine classique):	Visuels (scotomes scintillants, photophobies), hyperexcitabilité sensorielle, nausées et vomissements.
Population à risque:	Tous les âges (sauf dans la vieillesse). Sexe féminin plutôt que masculin (3:1).
Mode d'installation:	Dans 25% des cas, apparaît au cours de l'enfance, et risque de persister pour toute la vie adulte.
Fréquence:	4 à 15% de la population.
Médicaments ¹ :	Traitement de la crise: Analgésiques-antipyrétiques (<i>aspirine, paracétamol</i>) ou Anti-inflammatoires non stéroïdiens (<i>flurbiprofène, ibuprofène, naproxène</i>, cf. Tableau 1, ch. 37) ou Agonistes de la sérotonine (sous-type 5-HT_{1D}): – <i>sumatriptan</i> (sélectivité marquée pour les sous-types 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}) – <i>ergotamine, dihydroergotamine</i> Traitement de fond (prophylaxie): Antagonistes β-adrénergiques (β-bloquants) (ch. 5): – <i>aténolol, métoprolol</i> (sélectifs) – <i>nadolol, propranolol, timolol</i> (non sélectifs) Antagonistes du calcium (ch. 13B): – <i>flunarizine</i> Antidépresseurs (ch. 25A): – <i>amitriptyline, doxépine, fluoxétine, miansérine</i> Antagonistes de la sérotonine (type 5-HT₂): – <i>dihydroergotamine, méthysergide</i> – <i>cypheptadine, oxétorone, pizotifène</i>³ Traitement adjuvant (médicaments antinauséeux/prokinétiques): Antagonistes de la dopamine (sous-type D₂): <i>dompéridone, métoclopramide</i> (ch. 41)
Facteurs de risques:	Prédisposition familiale (20 à 50%) mais pas nécessairement génétique. Constituants alimentaires (chocolat, fromages, boissons alcoolisées; autres aliments contenant de la tyramine).

¹ Cf. section 4 et Tableau 5, pour le choix thérapeutique et les noms de spécialités. Le traitement de la crise et de fond de la céphalée en grappes (*cluster headache*) présente certaines similitudes. En cas de crise, l'inhalation d'oxygène à 100% constitue une alternative efficace, mais qui est ambulairement peu pratique.

² Cf. Tableau 3.

³ Ces trois substances ont également des propriétés anticholinergiques et antihistaminiques.

Les données présentées ci-après ont été obtenues au cours d'une enquête belge réalisée sur base de la classification I.H.S. Au total, 4.000 adultes (âgés de 15 ans et plus) ont été interrogés.³

Prévalence de la migraine

- L'échantillonnage de l'étude était représentatif de la population nationale.
- La prévalence de la migraine était de 5,7% (figure 1).

5,7% Patients migraineux

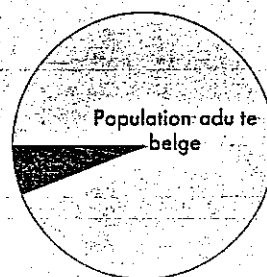
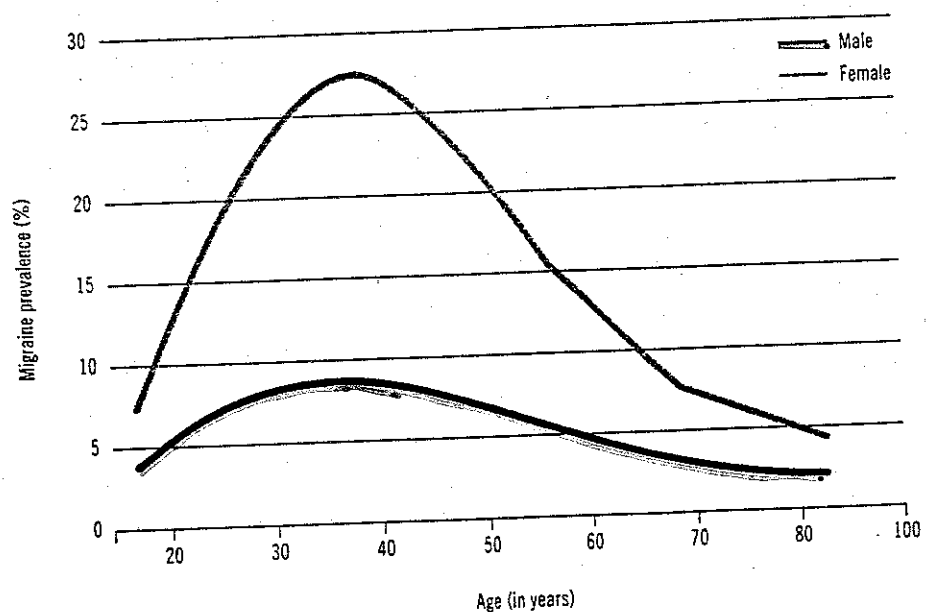


Figure 1. Prévalence de la migraine dans la population adulte belge.

Influence of age and gender on migraine prevalence

Data from the American Migraine Study confirmed that the prevalence of migraine is highest, in both sexes, around the ages of 35-40 years (Figure 1.2), suggesting that the condition may be at its most troublesome around the time of peak activity and productivity in the patient's life. This study also emphasised the well-known predominance of female sufferers:^{9,16,17} the ratio of female:male patients with migraine varies from approximately 2:1, to 3.3:1, to 2.5:1 in the 20s, 40s and 70s age groups, respectively.³

Figure 1.2: Migraine prevalence by age: American Migraine Study (from reference 3)



Peak prevalence of migraine (in the age range 35-40 years, for both sexes) occurs at a time when demands on individuals are often at their greatest

- La fréquence moyenne des crises était de une par mois.
- Environ 53% des patients avaient une crise ou moins par mois.
- 29% des patients souffrant de migraine avaient trois crises ou plus par mois, chez ces patients, la migraine peut par conséquent avoir une influence dramatique sur la qualité de vie.

Durée des crises

- La durée moyenne des crises était de 18 heures.
- 38% des crises duraient 12 heures ou moins.
- 26% des crises duraient de 1 à 3 jours.

Symptômes

- Les symptômes - aggravation par les mouvements et limitation de l'activité - sont les plus caractéristiques (figure 4).

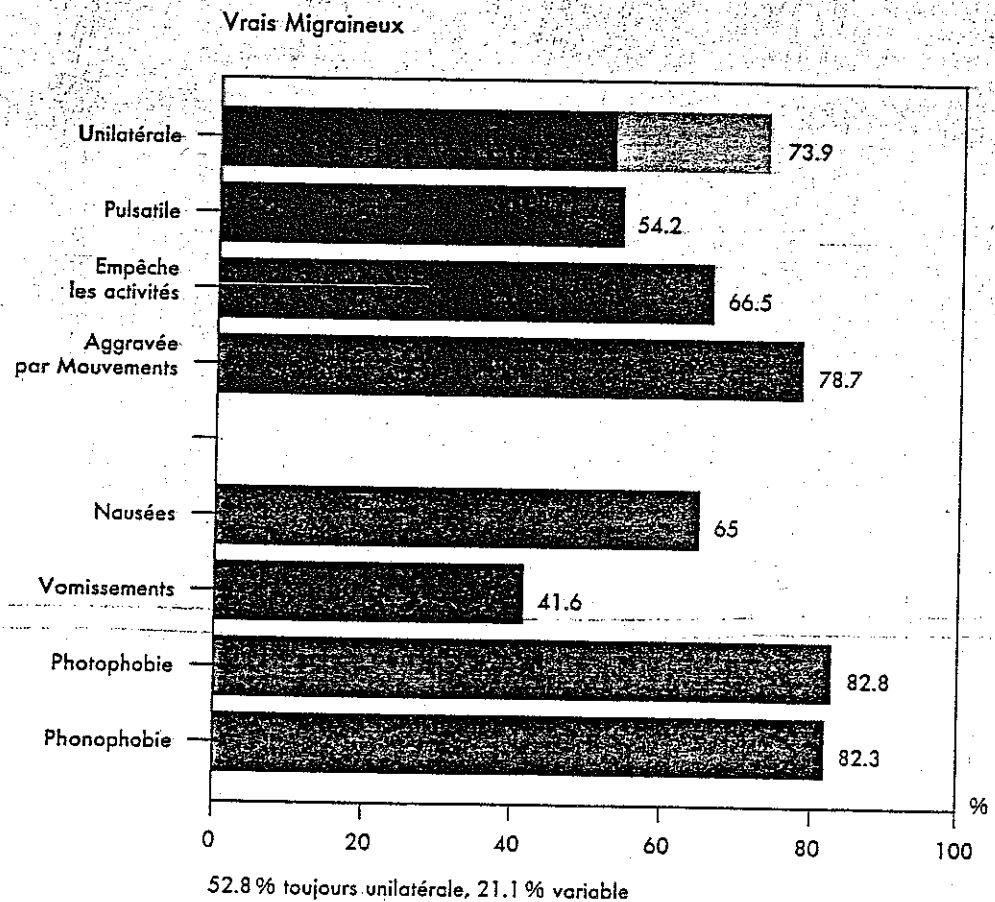
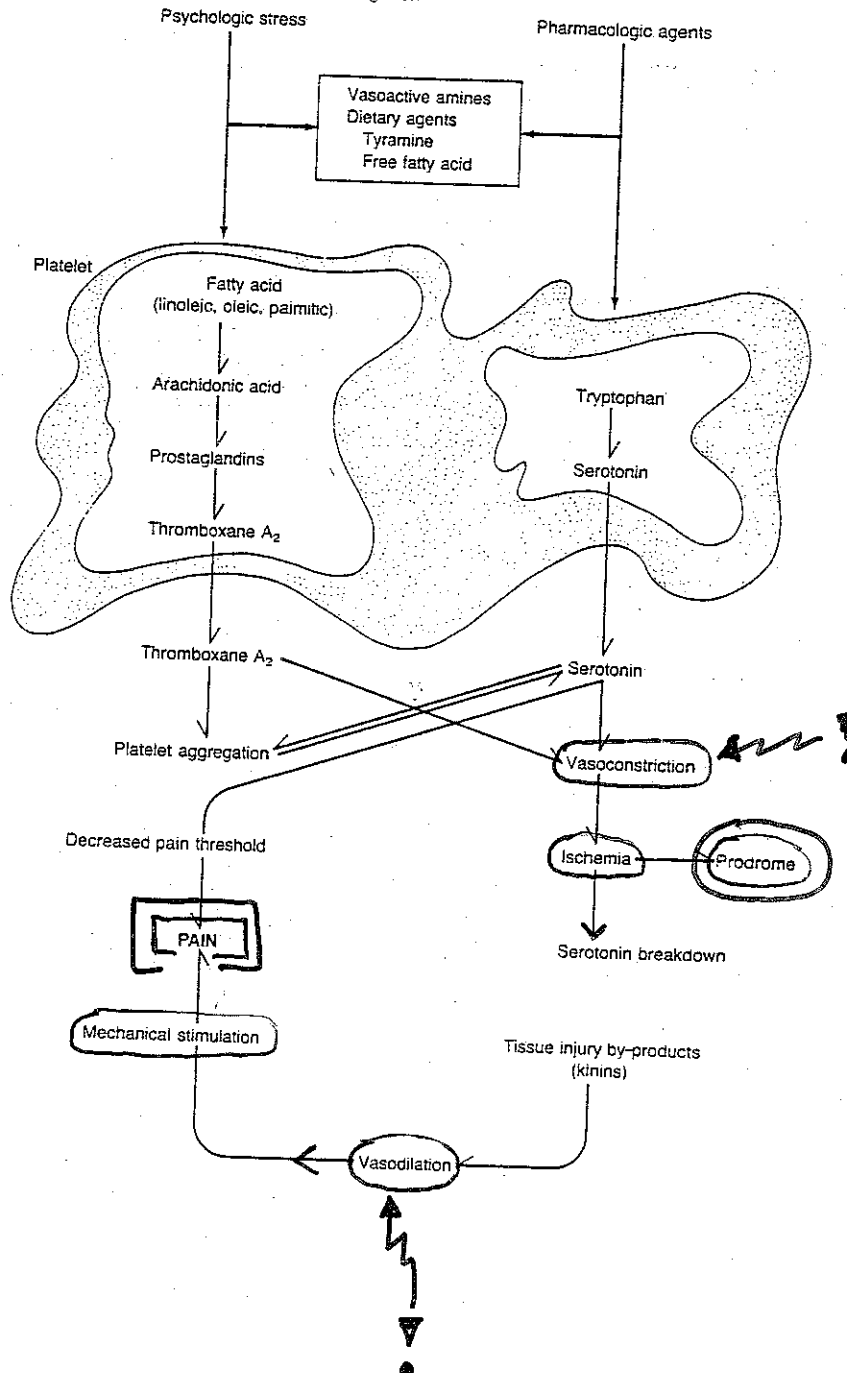


Figure 4. Symptômes de la migraine.

- La présence de symptômes associés (nausées, vomissements, photo- et phonophobie) permet d'établir une distinction importante avec la céphalée de tension.

Intersectin Rumor/vasculars

Figure 44.1 Physiologic mechanism for migraine.



Rôle de la
de la []
de rétrofamine

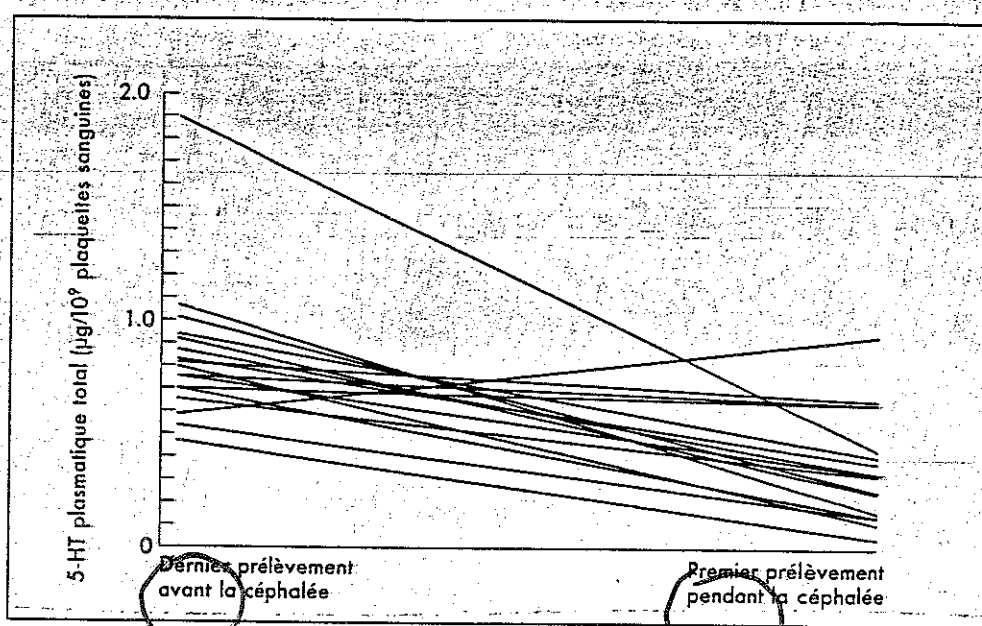


Figure 5. Une crise migraineuse a un effet sur les taux sériques de 5-HT (ref. Anthony et al., 1969).

TABLE 50-1. Precipitating Factors Associated With Migraine

Psychological Factors

Stress
Anxiety
Depression

Environmental Factors

Tobacco smoke
Glare
Strong odors
Loud noise
Bright or flickering lights
Weather changes (increase in temperature or humidity)
High altitude

Dietary Factors

Alcohol
Tyramine-containing foods (e.g., red wine, aged cheese)
Citrus fruit
Food additives (e.g., monosodium glutamate, aspartame, sodium nitrite)
Chocolate
Caffeine

Medications

Cimetidine
Cocaine

Medications (continued)

Ethinyl estradiol
Fluoxetine
Histamine
Hormone replacement therapy
Indomethacin
Mestranol
Nicotine
Nifedipine
Nitroglycerin *
Oral contraceptives
Reserpine

Hormonal Factors

Menses
Pregnancy
Menopause

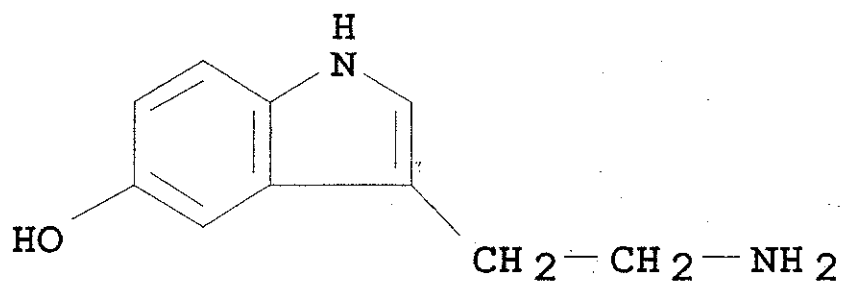
Lifestyle

Excessive or inadequate sleep
Fatigue
Fasting or dieting
Skipping meals
Strenuous exercise

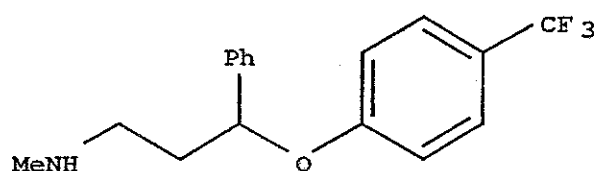
Tableau 3: Types et sous-types de récepteurs à la sérotonine (5-HT)¹: implications fonctionnelles, physiopathologiques et pharmacologiques.

1998

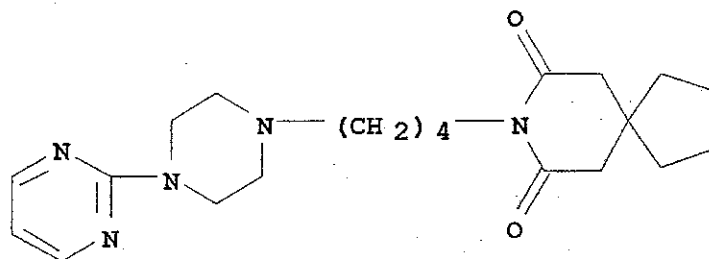
Dénomination actuelle (nombre d'acides aminés ²)	Effecteurs/ Seconds messagers	Localisation anatomique	Actions(s) membranaire(s)- Fonctions physiologiques et/ou conséquences pathologiques présumées. Modulation pharmacologique par les agonistes (AG) ou antagonistes (ANT) typiques.
5-HT _{1A} (421)	Protéine G/AMPC ↓	SNC: (amygdale, hippocampe, noyaux du raphé, septum)	Hyperpolarisation (comportement sexuel, dépression, tension artérielle, thermorégulation)
5-HT _{1B} (390)	Idem	SNC: (collicules supérieurs, noyaux cérébelleux, pallidum, substance noire)	(AG = buspirone) ? Inhibition de la libération du neurotransmetteur (Autorécepteurs présynaptiques)
5-HT _{1D} (377)	Idem	SNC: (noyau caudé, noyau subthalamique, putamen, substance noire)	Inhibition de la libération du neurotransmetteur (Autorécepteurs présynaptiques)
5-HT _{1E} (365)	Idem	Vaisseaux intracrâniens (également 5-HT _{1B}): SNC: (amygdale, cortex moteur frontopariétal, noyau caudé, putamen, tubercule olfactif)	Vasoconstriction (AG = sumatriptan, alniditan, avitriptan) !! Non identifiées
5-HT _{1F} (366)	Idem	SNC: (hippocampe, moelle épinière)	Non identifiées
5-HT _{2A} ³ (471)	Protéine G/IP ₃ ↑	SNC: (bulbe olfactif, corps striés, cortex frontal, hippocampe, moelle épinière) Musculature lisse: Poumons: Plaquettes:	Dépolarisation Vasoconstriction Bronchoconstriction Agrégation (ANT = kétansérine, méthysergide) !!
5-HT _{2B} (481)	Idem	Estomac (fundus):	Contraction
5-HT _{2C} ⁴ (458)	Idem	SNC: (corps striés, hippocampe, hypothalamus, moelle épinière, plexus choroïdes)	Dépolarisation (anxiété, comportement alimentaire, migraine?)
5-HT ₃ ⁵ (487) cellules NCB-20)	Canal ionique (Na ⁺ , K ⁺)	SNC: (amygdale, area postrema, bulbe olfactif, cortex cérébral, moelle épinière, tractus solitarius) Intestins	(ANT = mésulergine) Dépolarisation (vomissements)
5-HT ₄ (402 rat)	Protéine G/AMPC ↑	SNC: (collicules supérieurs, hippocampe, noyau interpedonculaire, substance noire) Cœur, Tractus g.-i.: Vessie	(ANT = granisetron, ondansétron, tropisetron) Dépolarisation et libération de 5-HT? Libération d'ACh ? (AG = cisapride, métoclopramide) ?



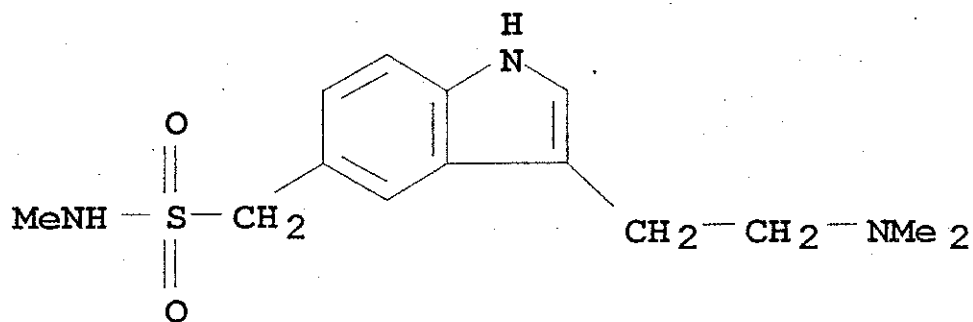
Sérotonine



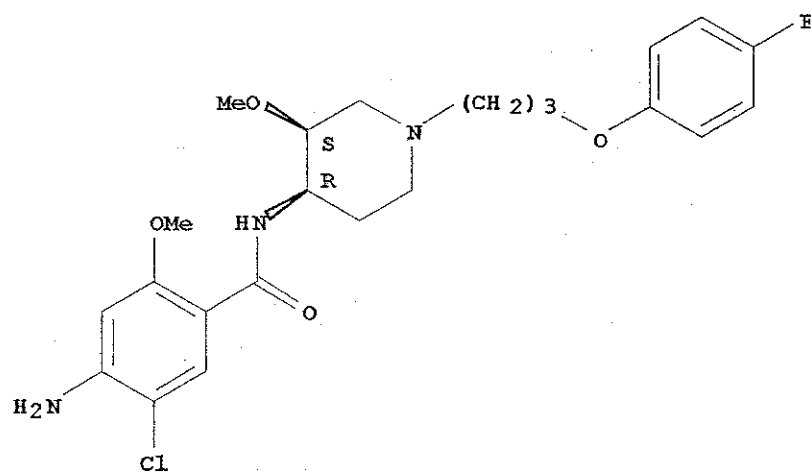
fluoxétine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine)



buspirone (agoniste 5-HT_{1A}; anxiolytique pur)

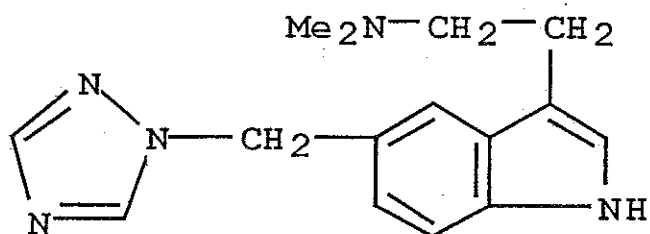


Sumatriptan (agoniste 5-HT_{1B}/5-HT_{1D}; antimigraineux [crise])



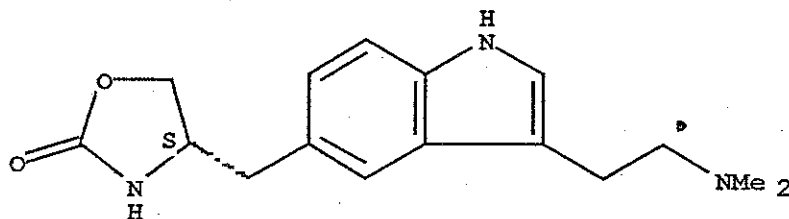
Cisapride (agoniste 5HT₄; gastrocinétique)

1H-Indole-3-ethanamine, N,N-dimethyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)
Rizatriptan



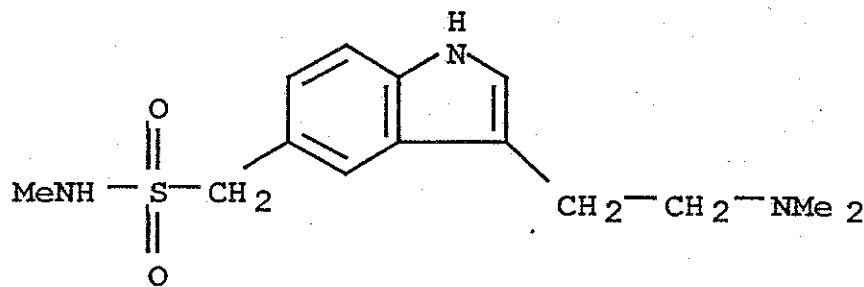
Preparation of [(tetrazolylmethyl)indolyl]ethylamines and related compounds as 5-HT₁-like receptor agonists. Baker, Raymond; Matassa, Victor G.; Street, Leslie J. (Merck Sharp and Dohme Ltd., UK). Eur. Pat. Appl. (1992)

2-Oxazolidinone, 4-[[3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]methyl]-, (S)-; (S)-4-[[3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]methyl]-2-oxazolidinone; 311C90; BW 311C90;
Zolmitriptan



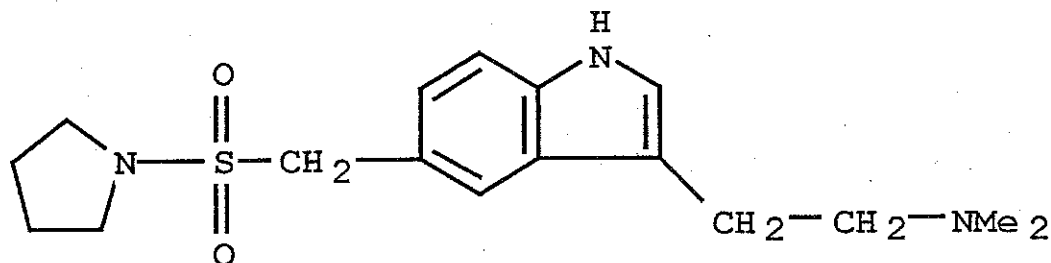
Preparation of [(oxazolidinonylalkyl)indolyl]ethylamines and related compounds as serotonin agonists. Robertson, Alan Duncan; Hill, Alan Peter; Glen, Robert Charles; Martin, Graeme Richard. (Wellcome Foundation Ltd., UK). PCT Int. Appl. (1991)

1H-Indole-5-methanesulfonamide, 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-
Sumatriptan



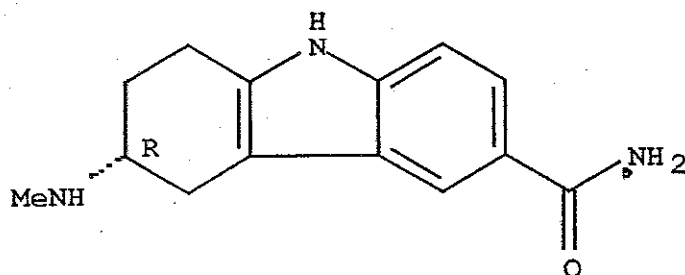
[3-(aminoalkyl)-1H-indol-5-yl]methanesulfonamides and -sulfonamides, a method for their preparation and their use for the treatment of headaches. Bays, David Edmund; Bradshaw, John; Feniuk, Wasyl; North, Peter Charles. (Glaxo Group Ltd., UK). Eur. Pat. Appl. (1992), 13 pp.

Pyrrolidine, 1-[[[3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]methyl]sulfonyl]- (9CI)
 Almotriptan; LAS 31416



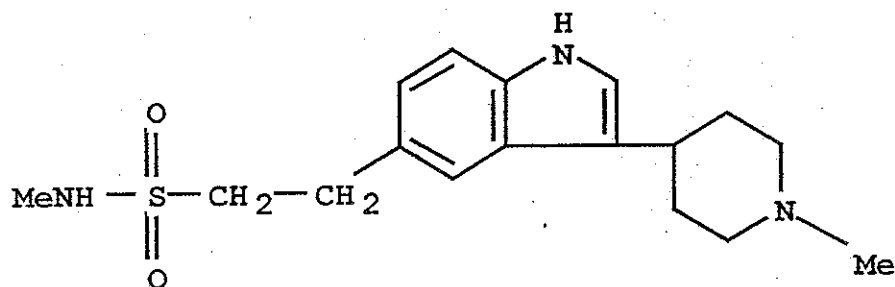
Preparation of [3-(2-aminoethyl)-5-indolyl]methanesulfonamides as antimigraine agents. Fernandez Forner, Dolores; Puig Duran, Carles; Prieto Soto, Jose; Vega Noverola, Armando; Moragues Mauri, Jacinto. (Laboratorios Almirall S.A., Spain). PCT Int. Appl. (1994), 21 pp.

1H-Carbazole-6-carboxamide, 2,3,4,9-tetrahydro-3-(methylamino)-, (3R)- (9CI)
 Frovatriptan;



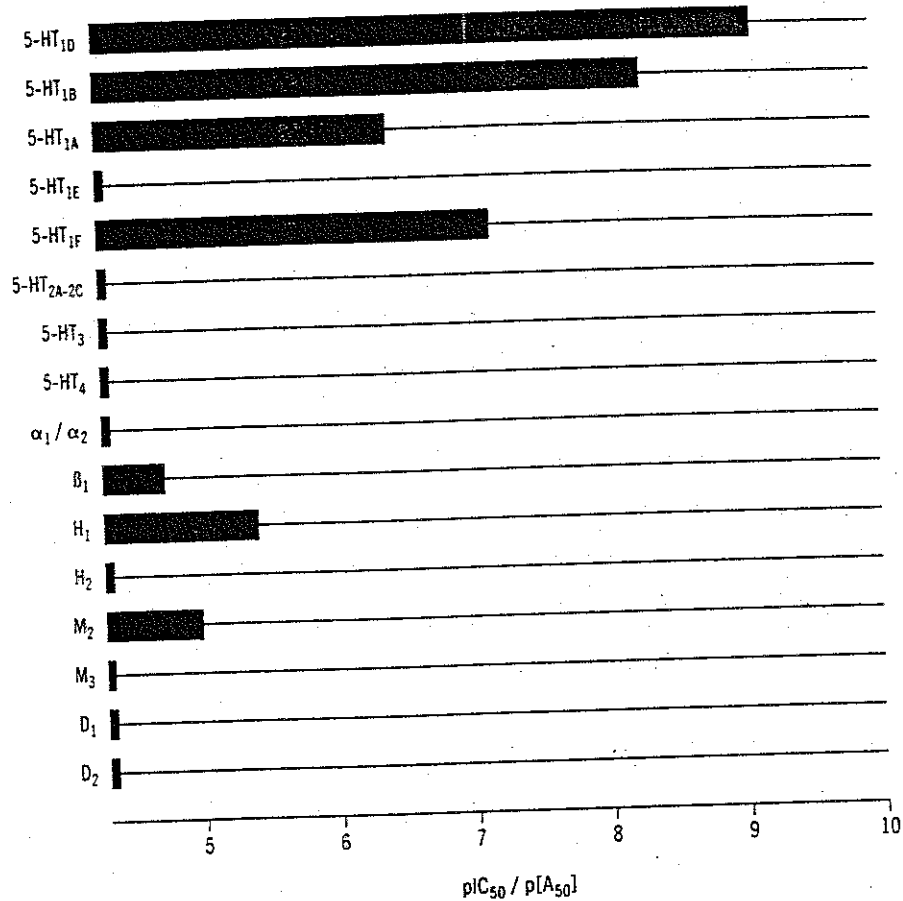
Kitteringham, John; Porter, Roderick A.; Shipton, Mark R.; Vimal, Mythily; Young, Rodney C.; Borrett, Gary T. Preparation of 3-methyl- and -ethylaminocarbazole-6-carboxamide enantiomers as 5-HT₁-like receptor agonists. U.S. (1997),

1H-Indole-5-ethanesulfonamide, N-methyl-3-(1-methyl-4-piperidiny)- (9CI)
 Naratriptan



Preparation and formulation of 3-(4-piperidiny)indole-5-ethanesulfonamides for treatment of headache. Oxford, Alexander William; Butina, Darko; Owen, Martin Richard. (Glaxo Group Ltd., UK). Eur. Pat. Appl. (1989),

Figure 4.1. Receptor specificity of zolmitriptan (adapted from reference 41)



Drug potency at a wide range of receptors was determined using functional bioassays and radioligand displacement assays. Results are expressed in terms of drug affinity (pIC₅₀)/potency (p[A₅₀]).

2. Efficacité dans la migraine avec ou sans aura

La figure 9^{11, 12} montre qu'Imitrex, en comprimé ou en injection sous-cutanée, est plus efficace que le placebo contre la céphalée. L'efficacité est comparable pour les deux formes d'administration et n'est pas liée au type de migraine (avec ou sans aura).

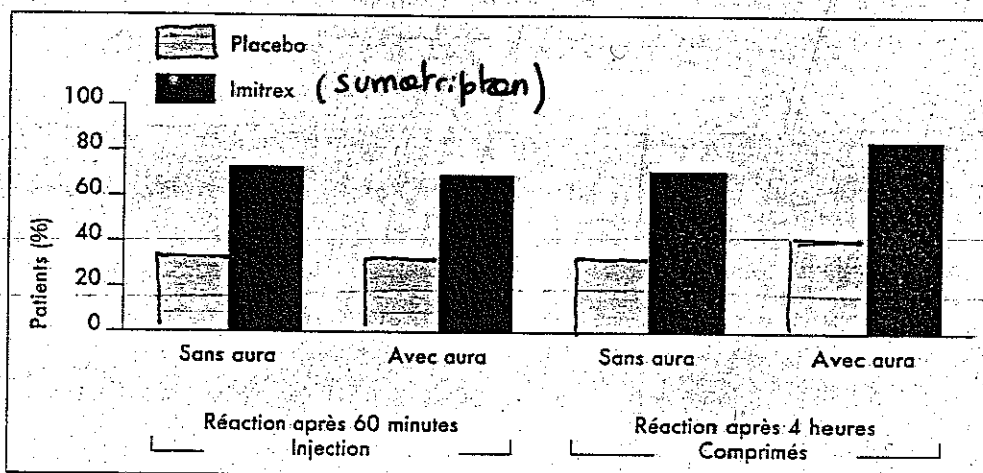


Figure 9. Comparaison des pourcentages de patients migraineux avec ou sans aura (migraine classique ou commune), ayant moins mal à la tête (degré 1 ou 0 après 3 ou 2) après injection sous-cutanée (6 mg) ou après ingestion d'un ou deux comprimés d'Imitrex (100 mg), par rapport au groupe placebo. (Ref. The Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group, 1991, Ferrari, 1991).

Tableau 6: Caractéristiques cinétiques des antimigraineux

	ergotamine	dihydroergotamine	sumatriptan	12olmi- nipran po	pizotifène
Voies d'administration	<i>per os</i> ; rectale	<i>per os</i> ; nasale; parentérale : s.c., i.m., év. i.v.	s.c.; <i>per os</i>	<i>per os</i>	<i>per os</i>
Biodisponibilité absolue (%)	● 2 (<i>per os</i>) 5 (rectale)	● 6-8 (<i>per os</i>) 70-80 (nasale)	96 (s.c.) 14 (<i>per os</i>)	76%	60-90
Temps (min) pour l'obtention des pics de concentration	60-120 (<i>per os</i>)	60 (<i>per os</i>) 45 (nasale)	10 (s.c.) 90 (<i>per os</i>)		
Liaison aux protéines (%)	98	93	14-21		91
Volume de distribution* (L/kg)		≈ 30	≈ 2.4		≈ 7
Biotransformation	hépatique	hépatique	hépatique		hépatique
Métabolite		hydroxylé en 8 (5-7%; actif)	acide indole acétique libre (35%) et glucuro-conjugué (8%)		N-déméthylé et glucuro-conjugué
Excrétion	bile (90%)	bile (90%)	reins		reins
Excrétion urinaire (%)	4-6	1-3 (<i>per os</i>) 10 (i.v.)	57		50-60 < 1 inchangé
Demi-vie d'élimination (h)	$\alpha \approx 2.7$ $\beta \approx 21$	$\alpha \approx 1.5$ $\beta \approx 15$	2		23 (métabolite glucuro-conjugué)
Zone thérapeutique optimale (ng/ml)	1.5-2	1-3	50-70		

* Les études chez l'animal ont montré que le sumatriptan ne traverse pratiquement pas la barrière hémato-encéphalique. Chez le rat, l'ergotamine et la dihydroergotamine se localisent, par ordre d'importance, dans le foie, les reins, les poumons et les muscles striés.

Sumatriptan

* 10 ! → auge

⚠ patients à risque cardiaque

exclure une maladie cardiaque préexistante
(souvent négligée).

Tableau 7 : Interactions médicamenteuses et précautions spéciales

Interactions : Associations à éviter	Mécanismes et/ou conséquences
sumatriptan plus ergotamine; dihydroergotamine ou méthysergide	Potentialisation mutuelle des effets vasoconstricteurs et risque d'hypertension artérielle; séquence ergotamine → sumatriptan : attendre = 72 h; séquence sumatriptan → ergotamine : attendre = 12 h
sumatriptan plus IMAO, citalopram, fluoxétine, fluvoxamine ou lithium	Potentialisation des effets vasoconstricteurs du sumatriptan
ergotamine, dihydroergotamine plus érythromycine, tétracyclines, troléandomycine	Potentialisation des effets vasoconstricteurs périphériques des alcaloïdes de l'ergot de seigle
cyproheptadine, oxétorone, pizotifène plus alcool et autres déprimeurs du SNC	Potentialisation mutuelle des effets sédatifs
cyproheptadine plus antidépresseurs tricycliques	Potentialisation mutuelle des effets anticholinergiques (cardiotoxicité, glaucome, rétention urinaire)
cyproheptadine plus IMAO	Potentialisation par les IMAO des effets anticholinergiques de la cyproheptadine
Précautions spéciales	
En cas de : ← →	
— grossesse (cyproheptadine, oxétorone, pizotifène)	
— conduite d'automobiles (ou autres moyens de locomotion) et utilisation de machines	
Contre-indications	
grossesse (alcaloïdes de l'ergot de seigle, sumatriptan)	
coronaropathies, troubles de la circulation périphérique, artériosclérose, hypertension (alcaloïdes de l'ergot de seigle, sumatriptan)	
phlébite, oedèmes, affections pulmonaires, affections du collagène, insuffisances hépatique et rénale, cachexie, état septique ou infectieux (méthysergide)	
épilepsie (oxétorone)	
glaucome à angle fermé, troubles de la miction (cyproheptadine, oxétorone, pizotifène)	

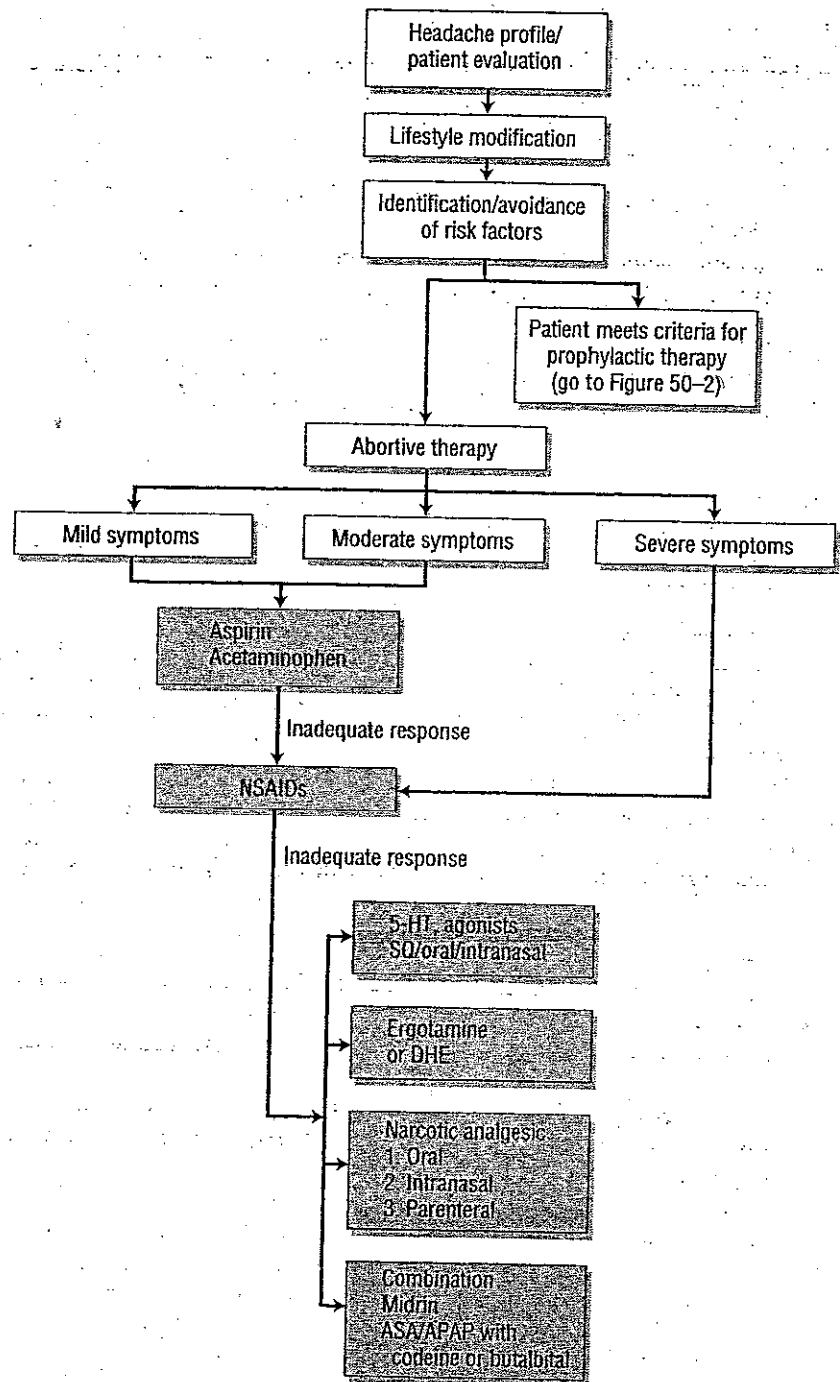


Figure 50-1. Treatment algorithm for migraine headaches.

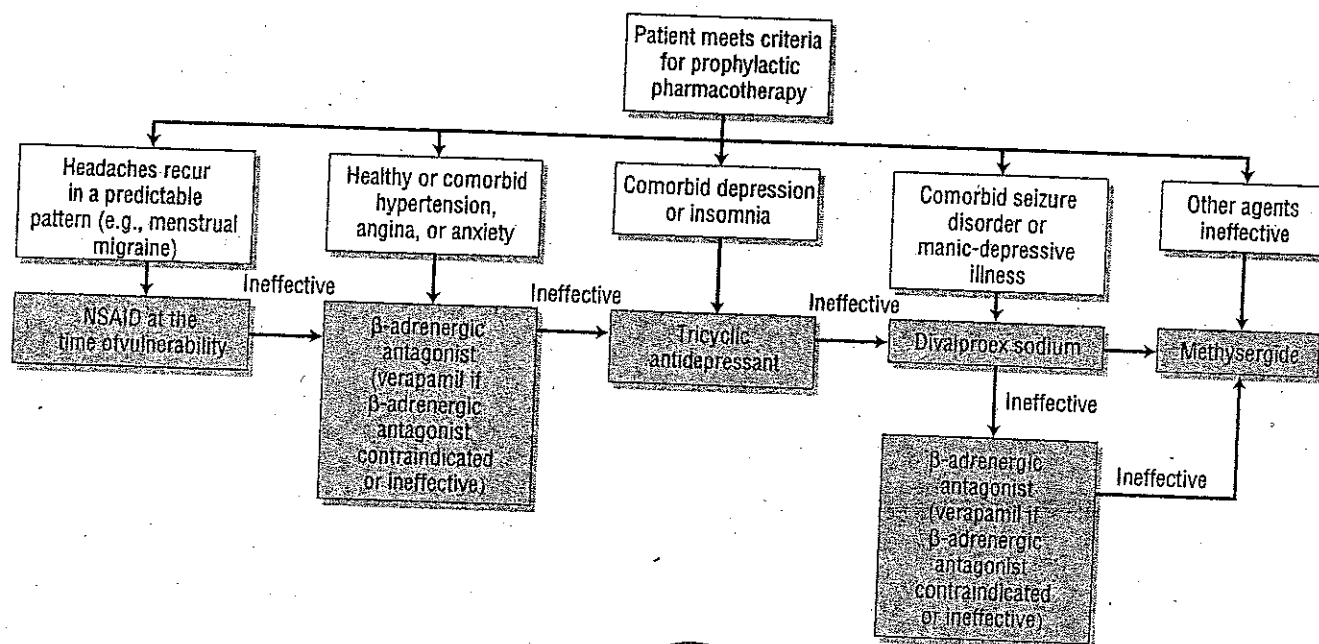


Figure 50-2. Treatment algorithm for prophylactic management of migraine headaches.

Traitement préventif

Ce traitement est indiqué lorsque les crises deviennent fréquentes (> 2-3/par mois), sévères ou accompagnées d'une aura prolongée et répétitive. Il dure en moyenne de 4 à 8 mois. Il ne faut prescrire que des médicaments qui ont démontré leur efficacité en étude contrôlée, car l'effet placebo joue un rôle important dans cette affection.

- ⊛ Les *β-bloquants* sont les médicaments de premier choix. Les agents dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque, aussi bien les sélectifs β_1 (*aténolol*, *métoprolol*) que les non sélectifs (*nadolol*, *propranolol*, *timolol*) ont en effet montré leur efficacité.
 - ⊛ Les *antagonistes du calcium*, *flunarizine* en particulier, ont une efficacité comparable, mais l'emploi de cet agent est limité par ses effets indésirables (*prise pondérale*, *somnolence*, *syndrome parkinsonien*).
 - ⊛ Les *alcaloïdes de l'ergot de seigle* (*dihydroergotamine*, *méthysergide*) ne sont pas recommandés en raison de leurs effets indésirables. Le *pizotifène* est parfois mal toléré (effet orexigène).
 - ⊛ Les *antidépresseurs* peuvent se révéler bénéfiques, surtout en présence de céphalées de tension ou d'un état dépressif. Leur effet n'est pas uniquement lié à une action antidépressive, mais passe par un mécanisme analgésique neurohormonal. L'*amitryptiline*, la *fluoxétine*, la *doxépine* et la *miansérine* sont les plus utilisées. Par ailleurs, les AINS peuvent être administrés épisodiquement, surtout dans la migraine cataméniale.
- Dans les formes résistantes, le *valproate* mérite d'être essayé. En cas d'échec avec un médicament après six semaines au moins de traitement, il vaut toujours la peine de prescrire une autre médication.