



## Pharmacothérapie de la migraine



FARM 22 – mars 2005

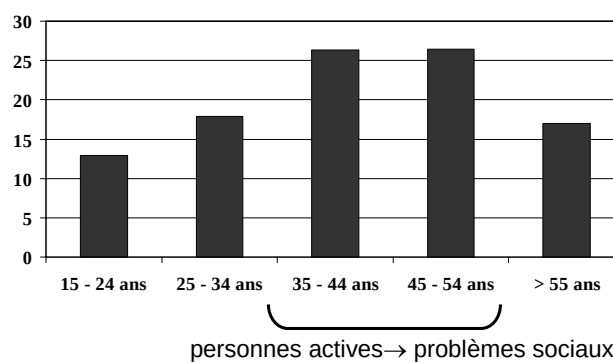
F. Van Bambeke

## Epidémiologie

Pourcentage de la population belge adulte:



Répartition en fonction de l'âge:



## 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

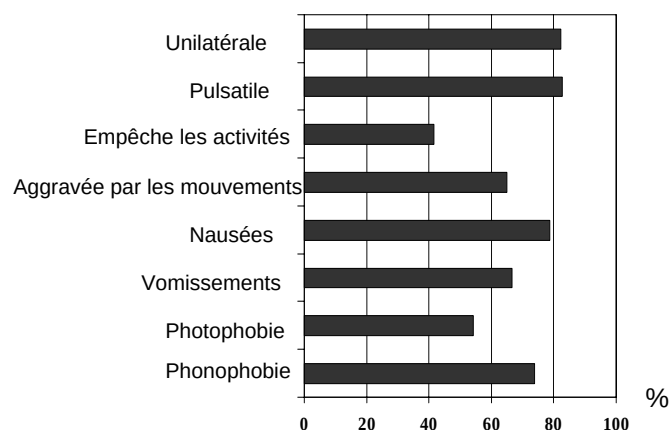
→ Douleur ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes:

- 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

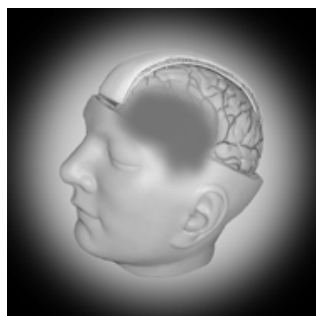


### Signes cliniques: comparaison avec la céphalée en grappe et la céphalée de tension

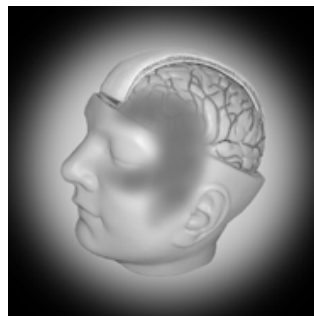
|                                             | Migraine               | Tension              | Grappe                          |
|---------------------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------------------|
| Localisation de la douleur                  | tempes<br>1 ou 2 côtés | serrement<br>2 côtés | tempes, peri-orbites<br>1 côté  |
| Durée de la douleur                         | matin<br>4 - 72 h      | 2 h - qq jours       | salves nocturnes<br>30 - 90 min |
| sévérité de la douleur                      | modérée à sévère       | modérée              | insupportable                   |
| nausées,<br>photophobie<br>phonophobie      | oui                    | non                  | non                             |
| larmoiments,<br>rhinorrhée<br>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

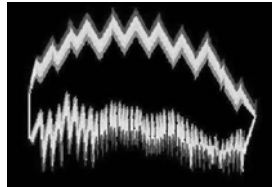
### Scintillating scotoma



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."

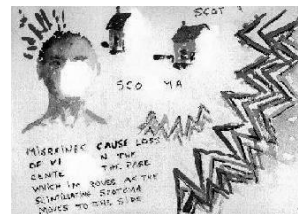
## Migraine et troubles de la vision

### 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



migraine

### Origine tri-gémino vasculaire

stimulation du trijumeau



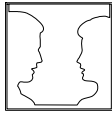
production de neurotransmetteurs inflammatoires  
substance P,  
neurokines,  
enképhalines,  
prostaglandines,  
CGRP hyperalgésique  
(calcitonin gene related peptide)



## Facteurs déclenchants

- |                                |                                                                                                |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • problèmes psychologiques     | stress, dépression                                                                             |
| • environnement                | odeurs, lumières, fumée de cigarette, altitude, changement de saison...                        |
| • alimentation                 | vin rouge, fromage vieux, chocolat, caféine, alcool...                                         |
| • modifications hormonales     | menstruations                                                                                  |
| • modifications physiologiques | sommeil insuffisant, hypoglycémie...                                                           |
| • médicaments                  | hormones, alcaloïdes, dérivés nitrés, antagonistes du $\text{Ca}^{2+}$ ,... antécéphalalgiques |

Dialogue avec



le médecin et le pharmacien

## Traitement: approche non-pharmacologique (complémentaire au 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

conseil éclairé



du pharmacien

## Traitement de la crise migraineuse (1/5)

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

### Traitements non spécifiques: analgésiques / AINS



- + gastrocinétique (motilité digestive réduite pdt crise - antinauséeux)
- 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  $\alpha$ -adrénergiques

- effets secondaires:

**Fréquents:** nausées, vomissements  
(paresthésie, refroidissement des extrémités)

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

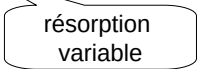
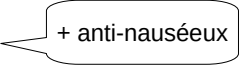
- interactions médicamenteuses: inhibiteurs CYP 3A4 (macrolides)





## Traitement de la crise migraineuse (3/5)

### Comparaison des dérivés de l'ergot

|                        | tartrate d'ergotamine                                                                    | mesylate de dihydroergotamine |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| voies d'administration | (orale + caféine)<br>rectale                                                             | orale, nasale, parentérale    |
| efficacité             | ++<br>  | +                             |
| effets sec.            |                                                                                          |                               |
| nausées                | +++<br> | +                             |
| 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<sub>1B</sub> : vasoconstriction intracrânienne / coronaire  
5-HT<sub>1D</sub> : 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           | zomitriptan              |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 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)               | soulagement rapide    |                          |
| nasale                 | 20 dans 1 narine (max 40 / 24 h) |                       |                          |
| rectale                | 25 mg (max 50/24h)               | irritation locale     |                          |

## Traitement de la crise migraineuse : que faire ?

- 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

- 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)

- 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

## 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 fct hépatique

## Traitement de fond de la migraine (5/6)

### Anti-sérotoninergiques

- méthysergide  
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

- 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

Pour en savoir plus ...

**Snow et al, Ann. Intern. Med. (2002) 137: 840-849**

Pharmacological management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache.

**Fiche de transparence du centre belge d'information  
pharmacothérapeutique**

[http://www.cbip.be/pdf/tft/TFT\\_2003F\\_antimigraineux.pdf](http://www.cbip.be/pdf/tft/TFT_2003F_antimigraineux.pdf)