

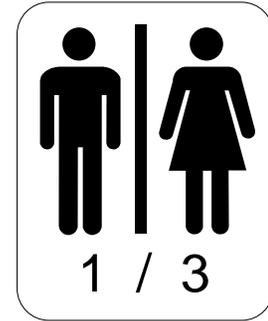
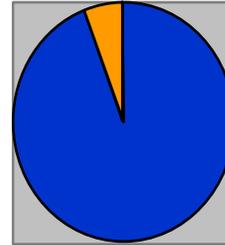


Pharmacothérapie de la migraine

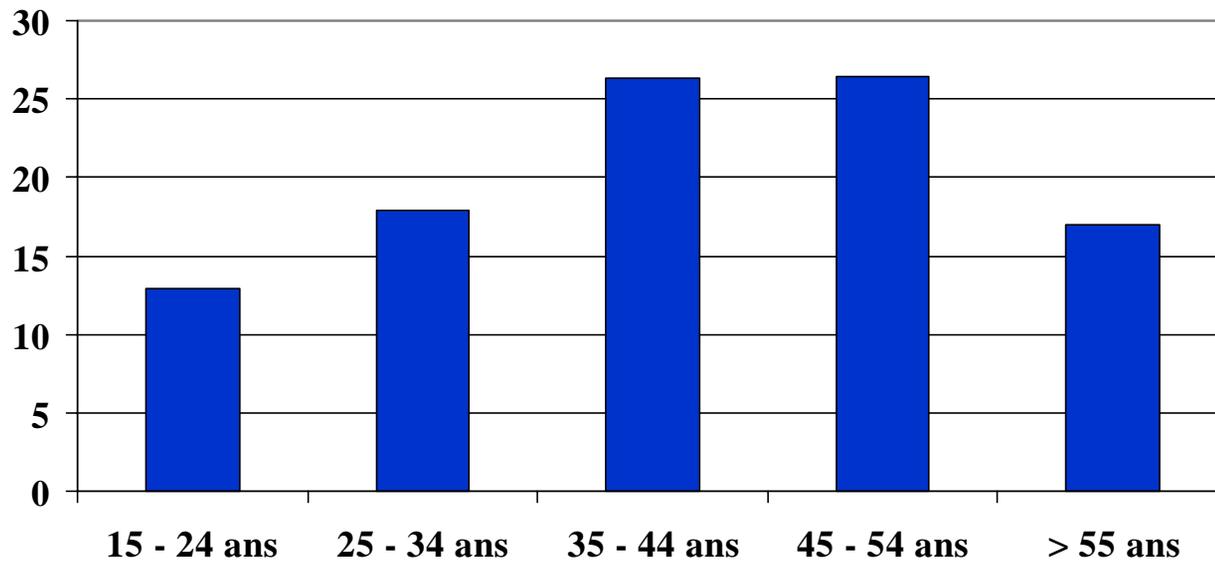


Epidémiologie

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

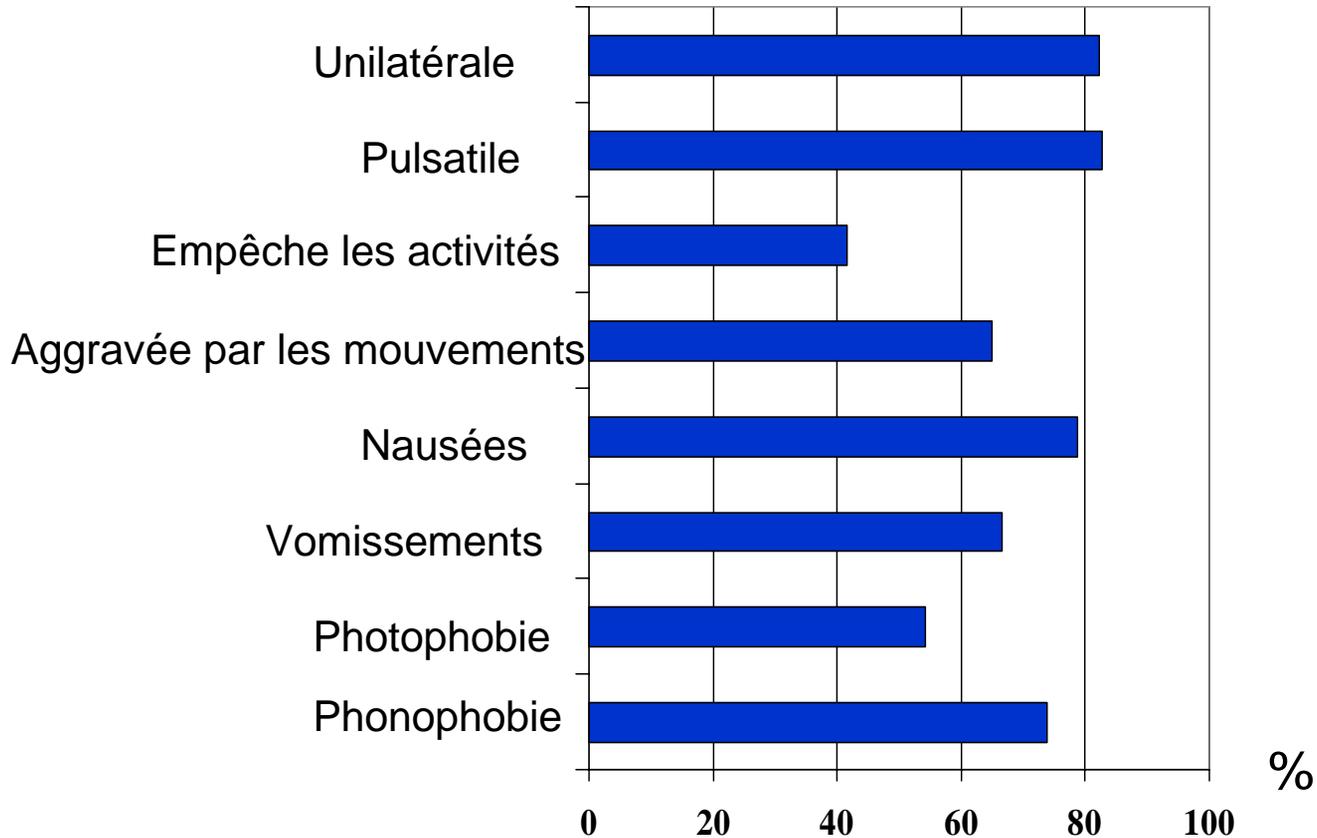
→ Douleur ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes:

- 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

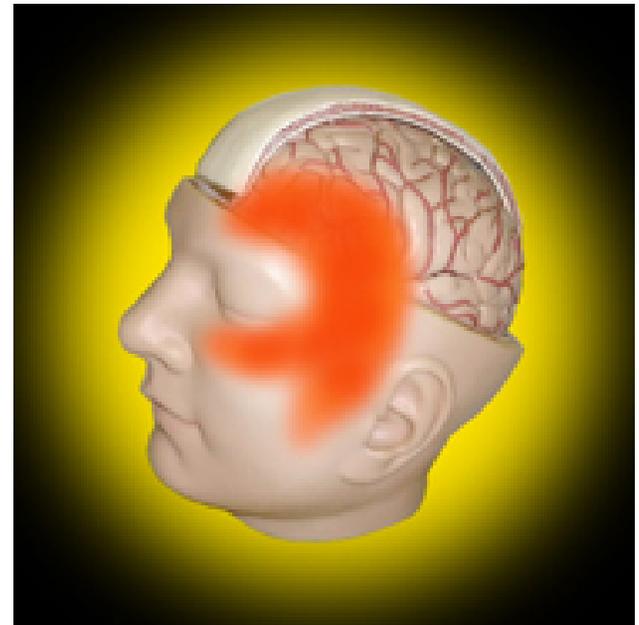
	Migraine	Tension	Grappe
Localisation de la douleur	tempes 1 ou 2 côtés	serrement 2 côtés	tempes, peri-orbites 1 côté
Durée de la douleur	matin 4 - 72 h	2 h - qq jours	salves nocturnes 30 - 90 min
sévérité de la douleur	modérée à sévère	modérée	insupportable
nausées, photophobie phonophobie	oui	non	non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

Localisation des douleurs migraineuses

migraine

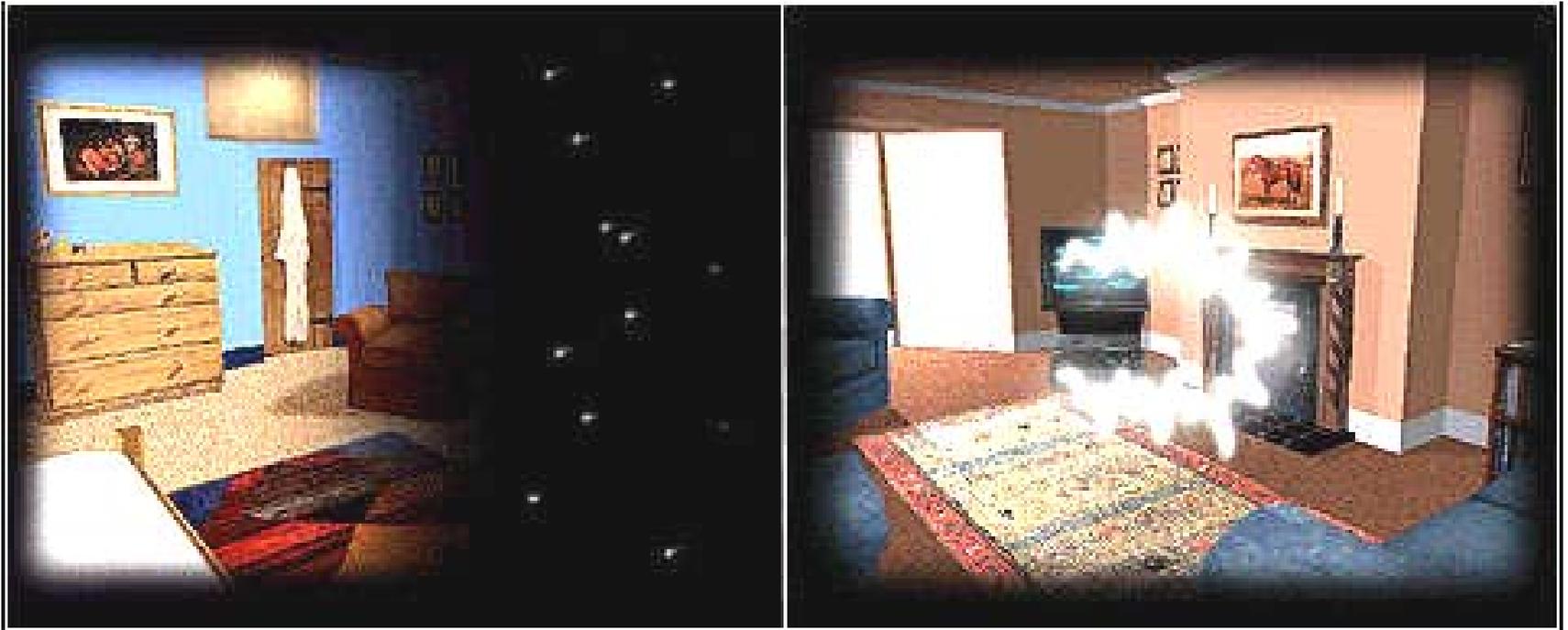


céphalée en grappes



Migraine et troubles de la vision

Altération du champ visuel et scotome



Migraine et troubles de la vision

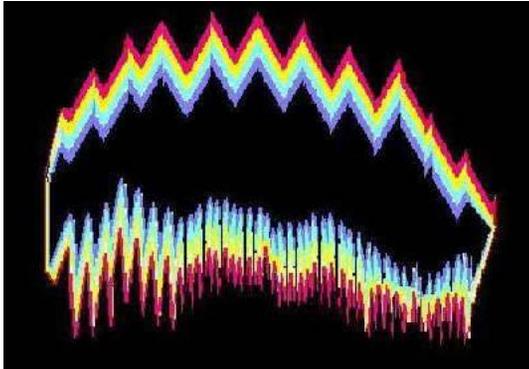
Scintillating scotoma



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."

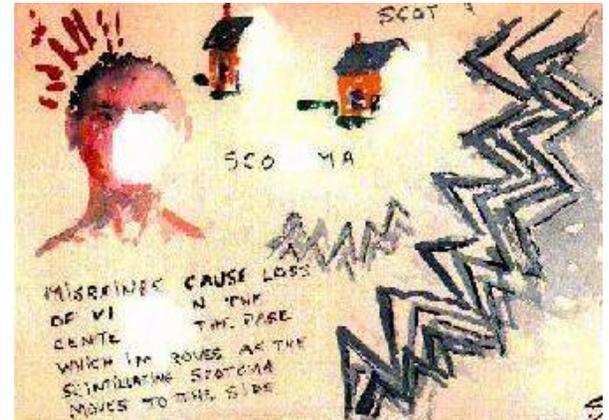
Migraine et troubles de la vision

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

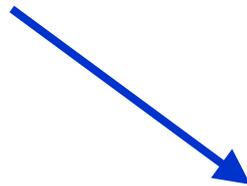
vasoconstriction intracrânienne



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

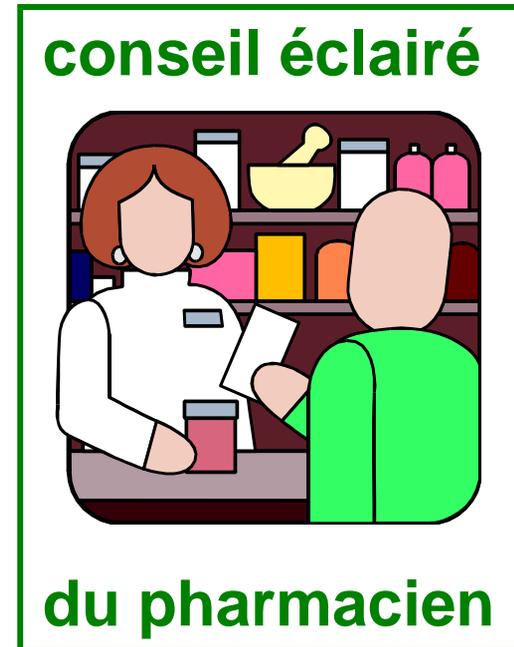
Facteurs déclenchants

- 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 Ca^{2+} , ... antalgiques



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



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 - 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

(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) 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)

résorption
variable

+ anti-nauséeux

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	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)		
nasale	20 dans 1 narine (max 40 / 24 h)		
rectale	25 mg (max 50/24h)		

éviter si nausées

soulagement rapide

irritation locale

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

Traitement de fond de la migraine (4/6)

Antiépileptiques :

valproate sodique (600 mg/jour)

- surtout si aura prolongée
- réduit la fréquence, la durée, la sévérite 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