



HAL
open science

Le point sur la migraine et sa thérapeutique chez l'adulte en 2001 : enquête auprès de 125 patients migraineux sous Triptans

Sylvie Lamard, Laetitia Roux

► To cite this version:

Sylvie Lamard, Laetitia Roux. Le point sur la migraine et sa thérapeutique chez l'adulte en 2001 : enquête auprès de 125 patients migraineux sous Triptans. Sciences pharmaceutiques. 2001. dumas-01529309

HAL Id: dumas-01529309

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01529309>

Submitted on 30 May 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1^{er} exemplaire



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci - 38700 LA TRONCHE

Année : 2001

Numéro d'ordre

7054

**Le point sur la migraine et sa thérapeutique
chez l'adulte en 2001
Enquête auprès de 125 patients migraineux
sous triptans**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

SYLVIE LAMARD

LAETITIA ROUX

[Données à caractère personnel]

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE
DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

LE 22 NOVEMBRE 2001

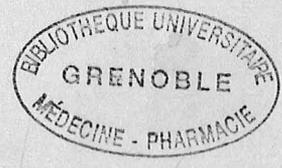
Devant le Jury composé de :

Président du jury : Mr PIERRE DEMENGE

Membres :

Mme DIANE GODIN-RIBUOT

Mr JEAN-PAUL ARNOULD



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci – 38700 LA TRONCHE

Année : 2001

Numéro d'ordre

**Le point sur la migraine et sa thérapeutique
chez l'adulte en 2001**
**Enquête auprès de 125 patients migraineux
sous triptans**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

SYLVIE LAMARD

LAETITIA ROUX

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE
DE PHARMACIE DE GRENOBLE

LE 22 NOVEMBRE 2001

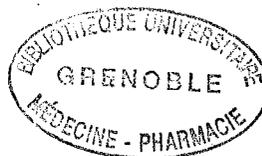
Devant le Jury composé de :

Président du jury : Mr PIERRE DEMENGE

Membres :

Mme DIANE GODIN-RIBUOT

Mr JEAN-PAUL ARNOULD



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

| | | |
|-----------------------|-------------------|--|
| ALARY | <i>Josette</i> | <i>Chimie Analytique</i> |
| BAKRI | <i>Abdelaziz</i> | <i>Pharmacie Galénique</i> |
| BENOIT-GUYOD | <i>Jean-Louis</i> | <i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i> |
| CALOP | <i>Jean</i> | <i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i> |
| CUSSAC | <i>Max</i> | <i>Chimie Thérapeutique</i> |
| DECOUT | <i>Jean-Luc</i> | <i>Chimie Générale</i> |
| DEMENGE | <i>Pierre</i> | <i>Physiologie/Pharmacologie</i> |
| DROUET | <i>Emmanuel</i> | <i>Microbiologie-Immunologie</i> |
| FAVIER | <i>Alain</i> | <i>Biochimie</i> |
| GOULON | <i>Chantal</i> | <i>Physique-Pharmacie</i> |
| GRILLOT | <i>Renée</i> | <i>Parasitologie</i> |
| MARIOTTE | <i>Anne-Marie</i> | <i>Pharmacognosie</i> |
| RIBUOT | <i>Christophe</i> | <i>Physiologie-Pharmacologie</i> |
| ROUSSEL | <i>Anne-Marie</i> | <i>Biochimie</i> |
| SEIGLE-MURANDI | <i>Françoise</i> | <i>Botanique et Cryptogamie</i> |
| STEIMAN | <i>Régine</i> | <i>Biologie Cellulaire</i> |
| WOUESSIDJEW | <i>Denis</i> | <i>Pharmacie Galénique</i> |

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Mercl 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT
ALLENET
BARTOLI
BOUMENDJEL
BURMEISTER
CARON
CHARLON
DELETRAZ
DIJOUX-FRANCA
DURMORT-MEUNIER
ESNAULT
FAURE
FAURE-JOYEUX
FOUCAUD-GAMEN
GEZE
GILLY
GUIRAUD
GROSSET
HININGER-FAVIER
KRIVOBOK
MORAND
NICOLLE
PERA
PEYRIN
PINEL
RAVEL
RIBUOT
RICHARD
RIONDEL
TAILLANDIER
VILLEMAIN
VILLET

Delphine
Benoît
Marie-Hélène
Ahcène
Wilhelm
Cécile
Claude
Martine
M.-Geneviève
Claire
Danielle
Patrice
Marie
Jacqueline
Annabelle
Catherine
Pascale
Catherine
Isabelle
Serge
Jean-Marc
Edwige
Marie-Hélène
Eric
Claudine
Anne
Diane
Jean-Michel
Jacqueline
Georges
Danièle
Annick

Parasitologie
Pharmacie Clinique
Pharmacie Clinique et Biotech.
Pharmacognosie
Physique
Biologie Moléculaire
Chimie Pharmacie
Droit Economie pharmaceutique
Pharmacognosie
Virologie moléculaire structur
Chimie Analytique
Biochimie C
Physiologie-Pharmacologie.
Bactériologie-Virologie.
Pharmacotechnie Galénique
Chimie Thérapeutique
Biologie cellulaire
Chimie analytique
LBSO-Biochimie C
Botanique-Cryptogamie
Chimie thérapeutique
Chimie organique
Chimie organique
Chimie Analytique Alimentaire
Parasitologie
Chimie Analytique
Physio. Pharmaco
Chimie Toxica-Ecotoxicologie
Physiologie Pharmacologie
Chimie organique
Physique Pharmacie
Chimie analytique

Remerciements

Professeur Pierre DEMENGE,

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider la soutenance de notre thèse. Nous vous sommes reconnaissantes de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Madame Diane GODIN-RIBUOT,

Nous vous sommes reconnaissantes de nous avoir suivies tout au long de notre travail, de nous avoir guidées et aidées à interpréter nos résultats. Nous vous remercions sincèrement pour votre disponibilité, votre écoute et votre gentillesse.

Docteur Jean-Paul ARNOULD, spécialiste en neurologie,

Nous vous remercions d'avoir participé à notre thèse et de nous avoir accordé de votre temps malgré un emploi du temps chargé. Grâce à votre expérience, nous avons pu avoir une vue de la pratique de prescription en ville et de l'efficacité des traitements.

A Monsieur Jérôme BOULENGER,

Nous le remercions pour son aide précieuse dans l'élaboration de la base de données qui nous a permis de traiter les réponses de nos questionnaires.

Aux équipes officinales,

Nous remercions toutes les pharmacies qui nous ont accueillies agréablement et qui ont participé activement à notre thèse en distribuant puis récupérant les questionnaires de notre enquête auprès des patients concernés.

Aux patients migraineux,

Nous remercions tous les patients ayant pris le temps de répondre à notre questionnaire car, sans eux, notre enquête n'aurait bien évidemment pas pu être réalisée.

A nos parents,

Nous remercions nos parents de nous avoir supportées pendant ces 6 années d'études qui n'ont pas toujours été faciles à vivre. Nous les remercions également de nous avoir permis de faire ces études, d'avoir participé à notre thèse par leurs corrections et leur soutien moral.

A nos amis, Cyril et Sylvain, à nos frères et sœurs et à nos collègues de fac,

Nous les remercions de nous soutenues moralement en particulier pendant la préparation de notre thèse.

A toutes les personnes que nous avons côtoyées tout au long de nos études,

Nous avons une pensée pour eux.

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 12 |
| I. EPIDEMIOLOGIE DE LA MIGRAINE | 13 |
| I.1 LES PATIENTS..... | 13 |
| <i>I.1.1. La migraine touche tous les âges</i> | <i>13</i> |
| <i>I.1.2. La migraine atteint toutes les professions</i> | <i>14</i> |
| <i>I.1.3. La migraine est souvent familiale</i> | <i>14</i> |
| <i>I.1.4. Variation de la prévalence en fonction de la race</i> | <i>15</i> |
| I.2 CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA CRISE..... | 15 |
| <i>I.2.1. Durée de la maladie</i> | <i>15</i> |
| <i>I.2.2. Fréquence des crises</i> | <i>15</i> |
| <i>I.2.3. Durée des crises.....</i> | <i>16</i> |
| <i>I.2.4. Intensité des crises</i> | <i>16</i> |
| <i>I.2.5. La migraine, une maladie handicapante.....</i> | <i>17</i> |
| I.3 COMPORTEMENTS THERAPEUTIQUES DES MIGRAINEUX | 18 |
| I.4 CONCLUSION..... | 20 |
| II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CRISE MIGRAINEUSE..... | 21 |
| II.1 LES DIFFERENTES THEORIES DE LA MIGRAINE..... | 21 |
| <i>II.1.1. Théorie vasculaire</i> | <i>21</i> |
| <i>II.1.2. Théorie neuronale</i> | <i>22</i> |
| <i>II.1.3. Théorie neurovasculaire.....</i> | <i>23</i> |
| II.2 LES MECANISMES BIOCHIMIQUES | 26 |
| <i>II.2.1. La sérotonine.....</i> | <i>26</i> |
| <i>II.2.2. Les neuropeptides</i> | <i>29</i> |
| <i>II.2.3. La dopamine.....</i> | <i>30</i> |
| <i>II.2.4. L'histamine.....</i> | <i>30</i> |

| | |
|---|----|
| II.2.5. <i>Le monoxyde d'azote</i> | 31 |
| II.2.6. <i>Le métabolisme mitochondrial</i> | 32 |
| II.3 CONCLUSION..... | 32 |
| III. LA CLINIQUE DE LA MIGRAINE..... | 33 |
| III.1 DIAGNOSTIC..... | 33 |
| III.2 PRINCIPALES MIGRAINES RENCONTREES | 34 |
| III.2.1. <i>La migraine sans aura</i> | 34 |
| III.2.2. <i>La migraine avec aura ou migraine accompagnée</i> | 36 |
| III.3 LES FACTEURS DECLENCHANTS | 39 |
| III.4 MIGRAINE ET GENETIQUE..... | 42 |
| III.5 QUALITE DE VIE | 42 |
| IV. LES TRAITEMENTS DE LA CRISE | 43 |
| IV.1 INSTAURATION D'UN TRAITEMENT DE LA CRISE..... | 43 |
| IV.2 LES TRAITEMENTS NON SPECIFIQUES..... | 43 |
| IV.2.1. <i>Analgsiques non opioïdes</i> | 43 |
| 1°) Présentation des analgsiques non opioïdes | 44 |
| 2°) Études cliniques concernant les analgsiques non opioïdes | 46 |
| IV.2.2. <i>Analgsiques opioïdes</i> | 47 |
| IV.3 LES TRAITEMENTS SPECIFIQUES | 48 |
| IV.3.1. <i>Les dérivés de l'ergot de seigle</i> | 48 |
| IV.3.2. <i>Les triptans</i> | 57 |
| 1°) Présentation générale des triptans | 57 |
| 2°) Triptans commercialisés | 64 |
| 3°) Futurs triptans | 79 |
| 4°) Comparaisons des triptans entre eux | 88 |
| 5°) Comparaisons des triptans aux autres traitements | 93 |
| IV.3.3. <i>Autres traitements</i> | 95 |
| IV.4 LES TRAITEMENTS ADJUVANTS | 97 |
| IV.5 ABUS DES TRAITEMENTS DE LA CRISE | 98 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| V. | LES TRAITEMENTS DE FOND | 100 |
| V.1 | INSTAURATION D'UN TRAITEMENT DE FOND | 100 |
| V.2 | TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX | 101 |
| | <i>V.2.1. α_2-agonistes</i> | <i>102</i> |
| | <i>V.2.2. Anticonvulsivants</i> | <i>102</i> |
| | <i>V.2.3. Antidépresseurs</i> | <i>105</i> |
| | <i>V.2.4. β-bloquants</i> | <i>107</i> |
| | <i>V.2.5. Antagonistes des canaux calciques</i> | <i>111</i> |
| | <i>V.2.6. Anti-inflammatoires non stéroïdiens</i> | <i>114</i> |
| | <i>V.2.7. Agents sérotoninergiques</i> | <i>114</i> |
| | 1°) Alcaloïdes de l'ergot de seigle et dérivés | 114 |
| | 2°) Autres antisérotoninergiques | 118 |
| | <i>V.2.8. Hormonothérapie et migraine cataméniale</i> | <i>119</i> |
| | <i>V.2.9. Homéopathie et phytothérapie</i> | <i>121</i> |
| | <i>V.2.10. Vitamines et minéraux</i> | <i>121</i> |
| | <i>V.2.11. Autres traitements de fond</i> | <i>123</i> |
| V.3 | TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX | 124 |
| | <i>V.3.1. La relaxation</i> | <i>126</i> |
| | <i>V.3.2. Le biofeedback</i> | <i>126</i> |
| | <i>V.3.3. Thérapie comportementale et cognitive</i> | <i>126</i> |
| | <i>V.3.4. Conclusion</i> | <i>126</i> |
| VI. | PRISE EN CHARGE DES PATIENTS MIGRAINEUX | 127 |
| VI.1 | GENERALITES | 127 |
| VI.2 | CHOIX ET REGLES D'UTILISATION DU TRAITEMENT DE LA CRISE | 129 |
| VI.3 | CHOIX ET REGLES D'UTILISATION DU TRAITEMENT DE FOND | 131 |
| VI.4 | CONSEILS DE L'EQUIPE OFFICINALE AUX PATIENTS MIGRAINEUX | 133 |

| | |
|--|------------|
| VII. RESULTATS DE L'ENQUETE SUR LES PATIENTS MIGRAINEUX SOUS TRIPTANS | 137 |
| VII.1 ANALYSE DU QUESTIONNAIRE | 139 |
| <i>VII.1.1. Caractéristiques de la migraine.....</i> | <i>139</i> |
| <i>VII.1.2. Traitement de la crise.....</i> | <i>147</i> |
| <i>VII.1.3. Traitement de fond.....</i> | <i>156</i> |
| VII.2 CONCLUSION DE L'ENQUETE..... | 162 |
| CONCLUSION | 164 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 166 |
| ANNEXES..... | 174 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

| | |
|---|----|
| FIGURE 1 : PREVALENCE MIGRAINEUSE EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE, (<i>LANTERI-MINET ET AL, 2000b</i>) | 14 |
| FIGURE 2 : FREQUENCE DES CRISES EN FONCTION DU SEXE CHEZ 340 PATIENTS MIGRAINEUX EN FRANCE EN 1989, (<i>HENRY ET AL, 1993</i>) | 16 |
| FIGURE 3 : REPARTITION DE L'INTENSITE DES CRISES CHEZ 369 MIGRAINEUX, (<i>LANTERI-MINET ET AL, 2000b</i>) | 17 |
| FIGURE 4 : RETENTISSEMENT DE LA MIGRAINE SUR L'ACTIVITE EN FONCTION DE L'INTENSITE DES CRISES, (<i>LUCAS ET AL, 2000</i>) | 17 |
| FIGURE 5 : REPARTITION DES TRAITEMENTS PRIS LORS DE LA DERNIERE CRISE DE MIGRAINE, (<i>LUCAS ET AL, 2000</i>)..... | 18 |
| FIGURE 6 : REPARTITION DU NOMBRE D'UNITES PRISES PAR TYPE DE TRAITEMENT POUR UNE MEME CRISE, (<i>LUCAS ET AL, 2000</i>) | 19 |
| FIGURE 7 : REPRESENTATION DES DIFFERENTES PHASES DE VARIATION DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL EN FONCTION DU TEMPS | 23 |
| FIGURE 8 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MIGRAINE, (<i>EXPERTISE COLLECTIVE INSERM, 1998</i>) | 25 |
| FIGURE 9 : CLASSIFICATION DE L'IHS DES DIFFERENTS TYPES DE MIGRAINES (<i>DE BROUCKER, 2000</i>) | 33 |
| FIGURE 10 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA MIGRAINE SANS AURA, (<i>DE BROUCKER, 2000</i>) | 34 |
| FIGURE 11 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA MIGRAINE AVEC AURA, (<i>DE BROUCKER, 2000</i>) | 36 |
| FIGURE 12 : LES DIFFERENTS SCOTOMES..... | 37 |
| FIGURE 13 : LES PHOSPHENES | 37 |
| FIGURE 14 : PRINCIPAUX FACTEURS SUSCEPTIBLES DE DECLENCHER UNE CRISE DE MIGRAINE | 39 |
| FIGURE 15 : LE PARACETAMOL : ASSOCIATIONS, INDICATIONS ET POSOLOGIES | 44 |
| FIGURE 16 : POSOLOGIE DES AINS..... | 45 |

| | |
|---|------------|
| FIGURE 17 : POSOLOGIE DES DERIVES DE L'ERGOT DE SEIGLE DANS LE TRAITEMENT DE CRISE..... | 54 |
| FIGURE 18 : HYPOTHESE PHYSIOPATHOGENIQUE DE LA CRISE MIGRAINEUSE ET SITES D'ACTION DES TRIPTANS, (<i>HAMON ET BOURGOIN, 2000</i>)..... | 57 |
| FIGURE 19 : NIVEAUX D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES TRIPTANS | 60 |
| FIGURE 20 : POSOLOGIE DES TRIPTANS SOUS FORME « COMPRIME »..... | 62 |
| FIGURE 21 : POSOLOGIE DES AUTRES FORMES GALENIQUES..... | 62 |
| FIGURE 22 : CRITERES D'EFFICACITE DU SUMATRIPTAN « COMPRIME » (25, 50 ET 100 MG), (<i>TFELT-HANSEN ET AL, 2000a</i>) | 69 |
| FIGURE 23 : CRITERES D'EFFICACITE DU SUMATRIPTAN « INHALE » (20 MG), (<i>TFELT-HANSEN ET AL, 2000a</i>)..... | 70 |
| FIGURE 24 : CRITERES D'EFFICACITE DU ZOLMITRIPTAN (2,5 MG) | 74 |
| FIGURE 25 : GAINS THERAPEUTIQUES DU ZOLMITRIPTAN (2,5 ET 5 MG), (<i>GOADSBY, 1998</i>) | 75 |
| FIGURE 26 : GAINS THERAPEUTIQUES DU NARATRIPTAN (2,5 MG), (<i>TFELT-HANSEN ET AL, 2000a</i>) | 78 |
| FIGURE 27 : CRITERES D'EFFICACITE DU RIZATRIPTAN (5 ET 10 MG), (<i>TFELT-HANSEN ET AL, 2000a</i>)..... | 82 |
| FIGURE 28 : PHARMACOCINETIQUE COMPAREE DES FORMES ORALES DE TRIPTANS, (<i>SCHOENEN, 1999 ; TFELT-HANSEN ET AL, 2000a</i>)..... | 88 |
| FIGURE 29 : CRITERES D'EFFICACITE DES DIFFERENTS TRIPTANS, (<i>TFELT-HANSEN ET AL, 2000a</i>) | 92 |
| FIGURE 30 : CRITERES D'EFFICACITE DE L'ALNIDITAN | 96 |
| FIGURE 31 : PHARMACOCINETIQUE DES β -BLOQUANTS ET ACTION ANTI-MIGRAINEUSE (<i>MASSIOU ET BOUSSER, 1992</i>)..... | 108 |
| FIGURE 32 : PROPRIETES ADDITIONNELLES DES β -BLOQUANTS ET ACTION ANTI-MIGRAINEUSE (<i>MASSIOU ET BOUSSER, 1992</i>) | 108 |
| FIGURE 33 : POSOLOGIE DES β -BLOQUANTS DANS LE TRAITEMENT DE FOND DE LA MIGRAINE | 110 |
| FIGURE 34 : POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DE LA DHE EN TRAITEMENT DE FOND..... | 117 |

| | |
|---|------------|
| <u>FIGURE 35</u> : REPARTITION DES PATIENTS DE NOTRE ECHANTILLON EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE | 139 |
| <u>FIGURE 36</u> : FREQUENCE DES CRISES EN FONCTION DU SEXE DANS NOTRE ECHANTILLON..... | 141 |
| <u>FIGURE 37</u> : DUREE MAXIMALE DES CRISES EN FONCTION DU SEXE DANS NOTRE ECHANTILLON..... | 142 |
| <u>FIGURE 38</u> : INTENSITE DES CRISES EN FONCTION DU SEXE DANS NOTRE ECHANTILLON ... | 143 |
| <u>FIGURE 39</u> : FREQUENCE DU SOMNAMBULISME ET DU MAL DES TRANSPORTS CHEZ LES PATIENTS MIGRAINEUX..... | 145 |
| <u>FIGURE 40</u> : NIVEAU DE GENE RESSENTIE EN FONCTION DU SEXE DANS NOTRE ECHANTILLON..... | 146 |
| <u>FIGURE 41</u> : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES TRIPTANS | 147 |
| <u>FIGURE 42</u> : PROPORTION DES EFFETS INDESIRABLES RESSENTIS (a) ET INFORMES (b)..... | 156 |
| <u>FIGURE 43</u> : REPARTITION DE LA PRESCRIPTION DES TRAITEMENTS DE FOND..... | 158 |
| <u>FIGURE 44</u> : EFFETS INDESIRABLES RESSENTIS SOUS β -BLOQUANTS | 159 |
| <u>FIGURE 45</u> : REPARTITION DES PATIENTS PAR FREQUENCE DE CRISE AVEC OU SANS TRAITEMENT DE FOND..... | 161 |

INTRODUCTION

Introduction

La migraine est une maladie invalidante, connue depuis longtemps. Elle touche environ 12% de la population adulte avec une prédominance féminine. Elle reste néanmoins mal comprise et mal perçue du grand public. Certains migraineux pensent qu'il n'existe pas de traitement efficace, d'autres hésitent à consulter de peur de ne pas être pris au sérieux. La fréquence de la migraine est certainement sous-estimée.

Dans le domaine de la physiopathologie, les recherches ont considérablement progressé. L'arrivée sur le marché d'une nouvelle classe thérapeutique, les triptans, a donné un regain d'intérêt à la migraine. Nous nous sommes intéressées à ces médicaments très prometteurs, ce pourquoi nous avons élaboré un questionnaire adressé aux patients migraineux sous triptans.

Après avoir brièvement rappelé l'épidémiologie, la physiopathologie et la clinique de la migraine, nous réaliserons un état des lieux de l'arsenal thérapeutique actuel. Tout d'abord, nous présenterons les différents traitements de crise, en insistant particulièrement sur les triptans, puis nous développerons les traitements prophylactiques de la migraine sans oublier les thérapeutiques non médicamenteuses. Bien qu'aucun schéma thérapeutique ne soit clairement établi, nous présenterons les modalités de prise en charge des patients migraineux et insisterons sur les conseils à leur donner.

L'analyse de notre questionnaire nous permettra de caractériser les migraines des patients sous triptans et d'observer leur comportement face à la thérapeutique.

I – EPIDEMIOLOGIE DE LA
MIGRAINE

I. Epidémiologie de la migraine

Les données concernant la prévalence de la migraine sont nombreuses et les résultats comparables entre eux. Seules les données de deux études importantes seront reprises :

- L'étude réalisée en France par Henry *et al* (1993) repose sur un échantillon de 4204 sujets représentatifs de la population française de plus de 16 ans, dont 35% se déclarent sujets aux maux de tête. Le diagnostic de migraine est posé d'après les critères de l'International Headache Society (IHS).

- Une étude récente transversale a été réalisée en France en 1999. Il s'agit de l'étude FRAMIG 99, (Lantéri-Minet *et al*, 2000). Un questionnaire permettait de savoir si le patient souffrait d'une migraine répondant aux critères de l'IHS. Un algorithme a été construit à partir du questionnaire et permettait de distinguer deux types de populations :

- Les sujets qui ne souffraient pas de céphalée ou qui ne répondaient pas au moins à un des critères étaient considérés comme non migraineux.
- Les sujets répondant à tous les critères diagnostiques étaient considérés comme des migraineux sûrs.

I.1 Les patients

En France, la prévalence globale est évaluée à 12,45% soit un adulte sur huit.

I.1.1. La migraine touche tous les âges

La migraine touche 5 à 10% des enfants et peut débuter dès l'âge de 3 ans. Avant la puberté, les garçons sont autant touchés que les filles. Mais la tendance s'inverse ensuite. De plus, 10 à 20% des migraineuses voient leurs migraines commencer dès cette période. Le rapport nombre de femmes sur nombre d'hommes est de 3,84, soit plus de trois femmes migraineuses pour un homme. La prévalence maximale se situe entre 30 et 49 ans puis elle

décroit avec l'âge dans les 2 sexes. Après la ménopause, le rapport nombre de femmes sur nombre d'hommes est diminué et est inférieur à 2.

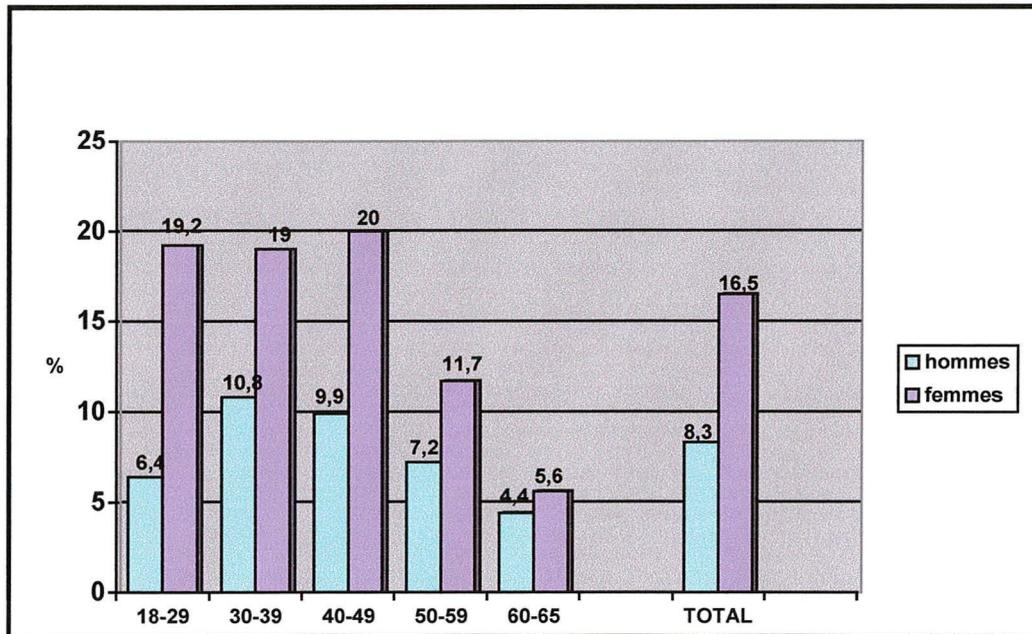


Figure 1 : Prévalence migraleuse en fonction de l'âge et du sexe, (Lantéri-Minet et al, 2000b)

I.1.2. La migraine atteint toutes les professions

La variation de prévalence en fonction de la profession est importante avec le taux le plus faible rencontré chez les ouvriers non qualifiés (12%). Cependant, il ne semble pas exister de relation simple entre les catégories socioprofessionnelles et le risque de migraine, (Expertise collective INSERM, 1998).

I.1.3. La migraine est souvent familiale

Plus de la moitié des patients ont des antécédents familiaux avec un risque augmenté chez les parents du premier degré.

Cependant aucun gène n'a encore été trouvé mis à part dans le cas de la migraine hémiplésique familiale à composante génétique solide, (*Expertise collective INSERM, 1998*).

I.1.4. Variation de la prévalence en fonction de la race

Les résultats d'une étude menée récemment aux Etats-Unis ont montré une prévalence significativement supérieure chez les femmes de race caucasienne que chez les africaines ou les américaines d'origine asiatique. La répartition de la prévalence a été similaire pour la population d'hommes. Cependant, les résultats peuvent être expliqués par des facteurs environnementaux comme l'alimentation et non pas uniquement par des facteurs génétiques, (*Stewart et al, 1996*).

I.2 Caractéristiques cliniques de la crise

I.2.1. Durée de la maladie

La maladie dure le plus souvent toute la vie. L'âge moyen de début des crises est 20 ans. Soixante pour-cent des patients ayant eu des crises dans l'enfance continuent à en souffrir au-delà de 30 ans.

I.2.2. Fréquence des crises

La fréquence des crises est très variable d'un patient à l'autre, pouvant s'échelonner de 1 à 2 crises par an à 3 crises par semaine. Pour les $\frac{3}{4}$ des patients, elle est comprise entre 1 crise par semaine et 1 par mois. Vingt pour-cent des migraineux ont plus de 3 crises par mois. En général, la fréquence est **plus élevée chez les femmes** que chez les hommes.

I.2.3. Durée des crises

La crise peut durer de **4 à 72 heures** en l'absence de traitement. La majorité des migraineux ont des crises relativement courtes entre 2 et 6 heures, vraisemblablement raccourcies par l'effet d'un traitement symptomatique, (Henry et al, 1993).

Un quart des migraineux a des crises de 24 heures, néanmoins 10% d'entre eux ont des crises persistant jusqu'à 48 heures.

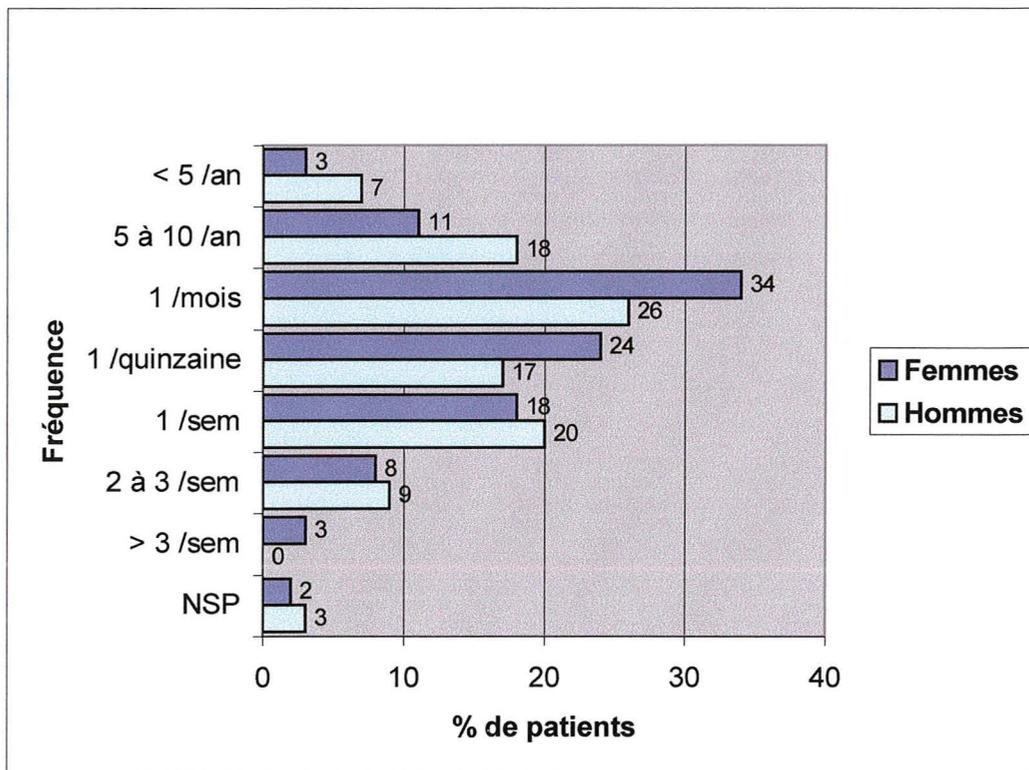


Figure 2 : Fréquence des crises en fonction du sexe chez 340 patients migraineux en France en 1989, (Henry et al,1993)

I.2.4. Intensité des crises

69% des patients ont décrit une seule intensité de crise. L'intensité de la crise de migraine est ressentie comme forte à très forte chez 48% des patients.

Les femmes ont dans l'ensemble des crises plus fortes que les hommes, (Expertise Collective INSERM, 1998).

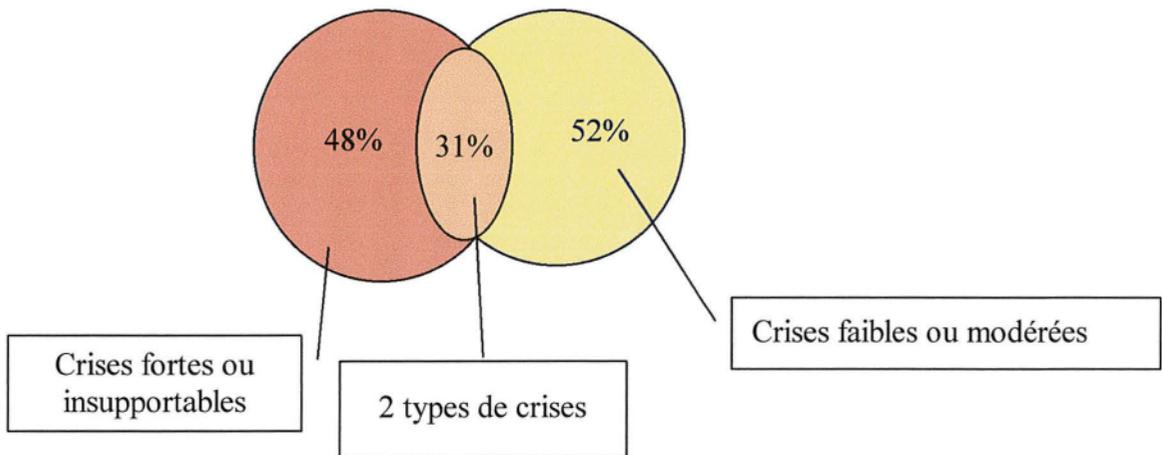


Figure 3 : Répartition de l'intensité des crises chez 369 migraineux, (Lantéri-Minet et al, 2000b)

I.2.5. La migraine, une maladie handicapante

Plus de 58% des patients jugent le handicap sévère. L'exploration des facteurs de gêne semble indiquer que les vomissements sont perçus comme un facteur de gêne essentiel. En dehors des crises, les migraineux sont essentiellement gênés par les difficultés relationnelles et par les conduites d'évitement des facteurs déclenchants.

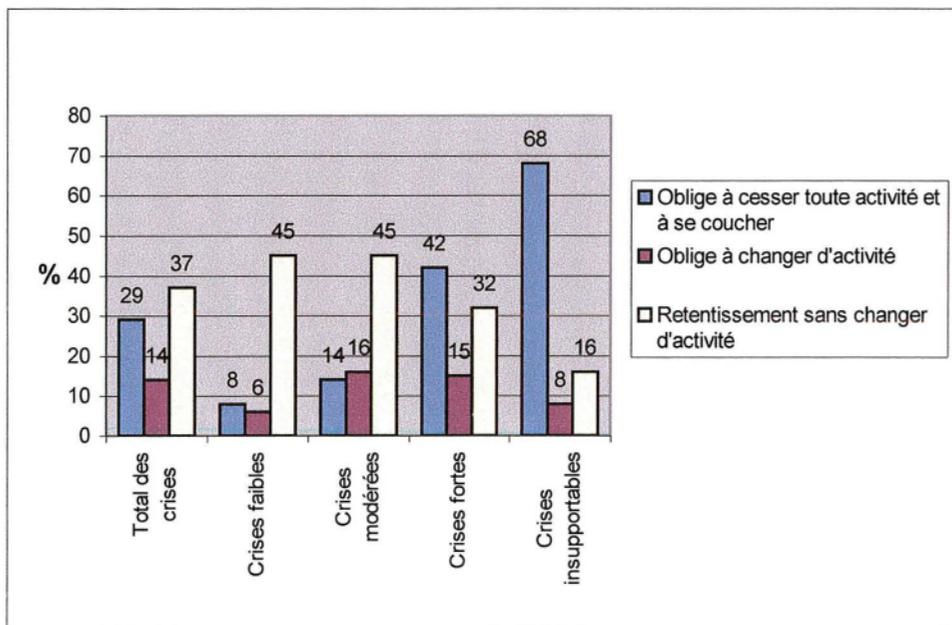


Figure 4 : Retentissement de la migraine sur l'activité en fonction de l'intensité des crises, (Lucas et al, 2000)

I.3 Comportements thérapeutiques des migraineux

La dernière étude réalisée depuis l'apparition des « triptans » est l'étude FRAMIG 99-III (Lucas *et al*, 2000). Elle a permis d'évaluer le comportement en matière de thérapeutique des migraineux dans la population générale.

Les résultats montrent que 91% des personnes traitent leurs crises, et dans 48% des cas ces personnes avaient recours à l'automédication.

La répartition des différents traitements pris est représentée ci-après :

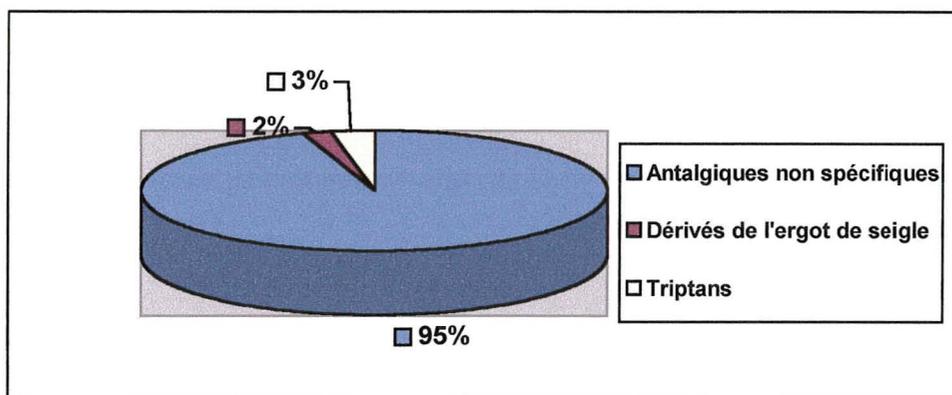


Figure 5 : Répartition des traitements pris lors de la dernière crise de migraine, (Lucas *et al*, 2000)

Le traitement spécifique n'est pris que dans 5% des cas alors que son efficacité sur le soulagement de la céphalée est reconnue.

Certes, le traitement spécifique n'est pas indiqué chez tous les migraineux. Sa faible utilisation indique une insuffisance de la prise en charge et une méconnaissance du grand public des avancées thérapeutiques.

Parmi les antalgiques non spécifiques, le paracétamol, l'aspirine et l'ibuprofène sont les médicaments les plus fréquemment cités.

Au niveau du nombre de produits, les résultats sont également frappants :

38% des migraineux avaient recours à un deuxième type de traitement et 10,7% à un troisième type de traitement.

Au niveau du nombre de prises par type de produit, les résultats sont les suivants :

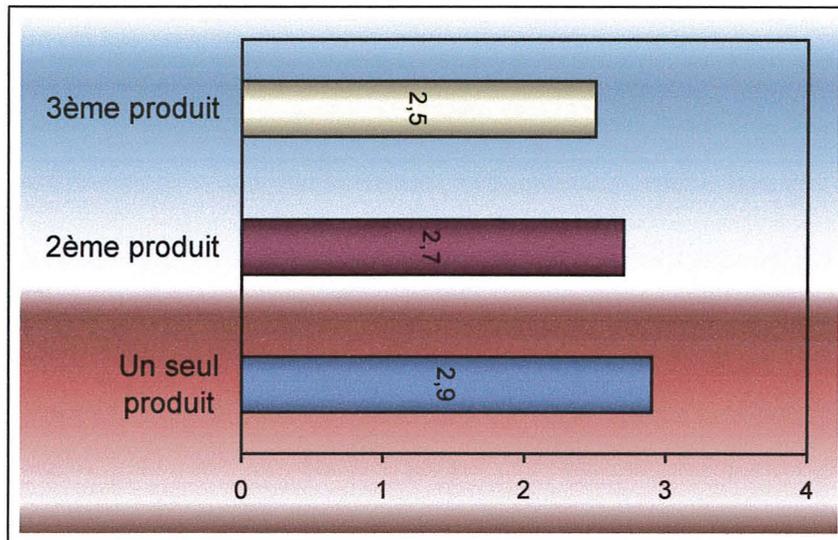


Figure 6 : Répartition du nombre d'unités prises par type de traitement pour une même crise, (Lucas et al, 2000)

Deux conséquences de l'automédication par antalgiques non spécifiques sont importantes :

- Les céphalalgiques ont tendance à changer, à associer et à prendre successivement plusieurs traitements, d'où un risque de iatrogénie immédiate.
- Un nombre important de prises peut conduire à un abus médicamenteux avec apparition de céphalées chroniques quotidiennes (CCQ).

Il est important de connaître ce risque de CCQ, dont les $\frac{3}{4}$ surviennent chez des patients initialement migraineux. Dans cette étude FRAMIG, tous les patients ne se savaient pas migraineux. Ainsi, une migraine non prise en charge peut conduire à un risque de CCQ, (Lucas et al, 2000).

I.4 Conclusion

Les résultats de ces études nous indiquent que le nombre de patients touchés par cette maladie est important. L'étude des attitudes thérapeutiques des migraineux nous révèle le rôle du pharmacien qui doit orienter vers les médecin, les patients ayant une consommation excessive de médicaments, afin d'éviter un risque de CCQ.

II – PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CRISE MIGRAINEUSE

II. Physiopathologie de la crise migraineuse

La physiopathologie de la crise migraineuse n'est pas entièrement connue, même si des traitements thérapeutiques existent. Ils sont d'ailleurs essentiellement symptomatiques, en ce qui concerne le traitement de crise.

La **diversité** de ses caractéristiques cliniques et de ses facteurs déclenchants associée à la **multiplicité** des anomalies fonctionnelles et/ou biologiques décrites chez les migraineux ont donné lieu à de très **nombreuses « théories » de la migraine**.

La difficulté est d'autant plus importante qu'aucun modèle expérimental n'est satisfaisant. C'est plutôt la critique prospective des multiples approches expérimentales développées qui apparaît intéressante et permet de comprendre qu'il s'agit d'un mécanisme complexe multifactoriel, (*Mick, 2000*).

II.1 Les différentes théories de la migraine

II.1.1. Théorie vasculaire

Une des premières théories est la théorie vasculaire proposée par Wolff aux Etats-Unis dans les années 30, en raison du caractère pulsatile de la céphalée migraineuse évoquant ainsi une origine vasculaire. Il a constaté une étroite relation entre la dilatation des artères temporales et la survenue des crises migraineuses. L'aura migraineuse serait la conséquence d'une vasoconstriction des artères intracrâniennes conduisant à une ischémie cérébrale, suivie d'une vasodilatation extracrânienne réactionnelle qui provoquerait la céphalée. Cependant, cette explication reste parcellaire et d'autres hypothèses peuvent être envisagées, (<http://www.migraine-glaxosmithkline.com.fr>).

II.1.2. Théorie neuronale

Elle a été évoquée pour la première fois en 1944 par Leao, correspondant à une dépression corticale propagée. En 1982, Olesen et son équipe donnent une explication précise de ce mécanisme.

Cette théorie vient du constat qu'il existe, à l'état expérimental, une onde de dépolarisation lente, débutant dans le cortex occipital. Elle explique la marche migraineuse qui correspond aux symptômes de l'aura (signes sensitifs ou visuels) évoluant dans le temps et l'espace.

Un consensus est actuellement établi, pour affirmer que l'aura migraineuse est le résultat symptomatique d'un déficit fonctionnel neuronal transitoire dont la dépression corticale propagée représente un des mécanismes, (*Baron, 2000*).

Cette dernière correspond à une très courte phase (quelques dizaines de secondes) d'hyperactivité électrique neuronale, suivie d'une dépolarisation plus longue se propageant à une vitesse de 2 à 5 mm/min. Cependant cette hypothèse reste un problème constaté à l'état expérimental et non dans les conditions physiologiques.

Les modifications hémodynamiques et vasomotrices, qui accompagnent la dépression corticale propagée, sont considérées comme les conséquences directes du dysfonctionnement cortical, probablement par le couplage entre métabolisme et débit.

Ces modifications ne sont détectables qu'après l'apparition de la phase de dépolarisation neuronale.

Une diminution du débit sanguin régional de 20 à 30 % apparaît retardée par rapport à la dépression cellulaire, mais progresse topographiquement à la même vitesse que celle-ci, ce qui entraîne une phase d'hypoperfusion pendant au moins 1 heure.

Puis cette hypoperfusion laisse place à une hyperperfusion, brève ou durable selon les cas, dont le déroulement est temporellement dissocié de la céphalée. En effet, la céphalée peut

s'installer en fin d'hypoperfusion et l'hyperperfusion peut perdurer plusieurs heures après la céphalée.

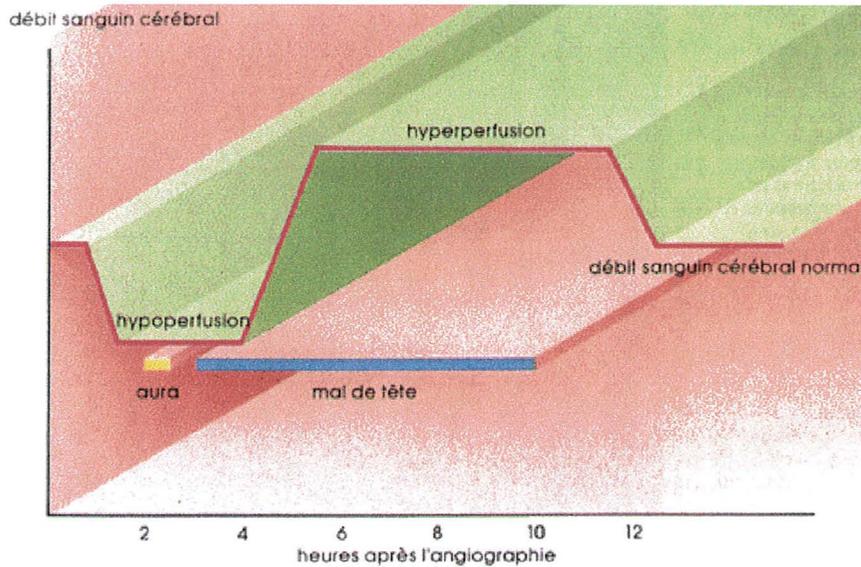


Figure 7 : Représentation des différentes phases de variation du débit sanguin cérébral en fonction du temps, (http://noandno.com/images/angiographie_2.gif)

La participation d'un phénomène hypoxique, capable de déclencher des vagues de dépression propagée et d'aggraver à son tour la succession d'hypo- et hyperperfusion, est toujours débattue.

II.1.3. Théorie neurovasculaire

Même si des perturbations vasculaires se produisent lors de la migraine, elles ne peuvent à elles seules expliquer les différentes phases de la migraine. Quand aux perturbations neuronales, elles n'expliquent pas la phase céphalalgique de la crise migraineuse.

Ainsi la théorie actuellement la plus satisfaisante est celle fondée sur le modèle neurotrigéminovasculaire de Moskowitz, introduisant la notion d'inflammation neurogène périvasculaire.

En 1984, Moskowitz émet l'hypothèse de l'origine d'un dysfonctionnement primaire localisé dans le système nerveux central. Cette anomalie serait à l'origine de modifications des vaisseaux sanguins localisés dans les structures méningées.

□ **Rappel sur le système trigéminal**

Il comprend des structures extra- et intracérébrales : d'une part le nerf trijumeau, dont certaines terminaisons nerveuses aboutissent dans la paroi des vaisseaux méningés, d'autre part les structures nerveuses du tronc cérébral, comprenant le noyau spinal du nerf trijumeau, le thalamus et le cortex.

Le nerf trijumeau correspond à la cinquième paire de nerfs crâniens, il est responsable de la quasi-totalité de l'innervation sensitive de la face.

À partir du noyau spinal du trijumeau, se projettent de nombreux influx nerveux vers le thalamus puis vers le cortex cérébral. Ces influx nociceptifs peuvent être modulés par différents systèmes inhibiteurs et excitateurs dont le système sérotoninergique.

□ **Principales étapes hypothétiques de la physiopathologie**

Sous l'effet de divers stimuli (psychologiques, hormonaux...), les fibres du nerf trijumeau seraient stimulées au niveau des terminaisons périvasculaires. Cette excitation entraînerait **la libération locale**, dans les vaisseaux intracrâniens à l'extrémité du nerf trijumeau, **de neuromédiateurs** contenus dans les terminaisons, en particulier, des neuropeptides vasoactifs comme la substance P, le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), la neurokinine A.

Il en résulterait **une inflammation stérile neurogène** avec vasodilatation, extravasation plasmatique, lyse des plaquettes et dégranulation des mastocytes, permettant à des substances algogènes, libérées par les cellules (histamine, sérotonine), d'exciter d'autres terminaisons nerveuses périvasculaires.

Cette inflammation irait stimuler en retour les fibres du nerf trijumeau dans le sens orthodromique (sens normal). Par ailleurs l'excitation pourrait également s'étendre aux collatérales des fibres du nerf par le mécanisme "réflexe d'axone" contribuant ainsi à la diffusion de l'inflammation. Le message nociceptif serait alors véhiculé vers le cerveau pour l'intégration du message de la douleur. Les influx parviendraient aux neurones du ganglion trigéminal et seraient relayés jusqu'au niveau du noyau spinal caudal du trijumeau localisé dans le bulbe rachidien. Ensuite, les voies supraspinales de la nociception, passant par le thalamus, gagneraient le cortex cérébral pour conduire à la douleur, (*Hamon et Bourgoïn, 2000*).

L'activation thalamique et les projections corticales homolatérales sont à l'origine des douleurs, dont la spécificité qualitative des battements et des pulsations distingue la migraine des autres syndromes douloureux.

La voie réflexe vasodilatatrice, qui emprunte les fibres parasympathiques du nerf facial, peut à son tour être stimulée par l'activation du système trigéminal. Il en résulte une vasodilatation consécutive à la libération de substances vasoactives, ce qui contribue à l'entretien de l'inflammation neurogène.

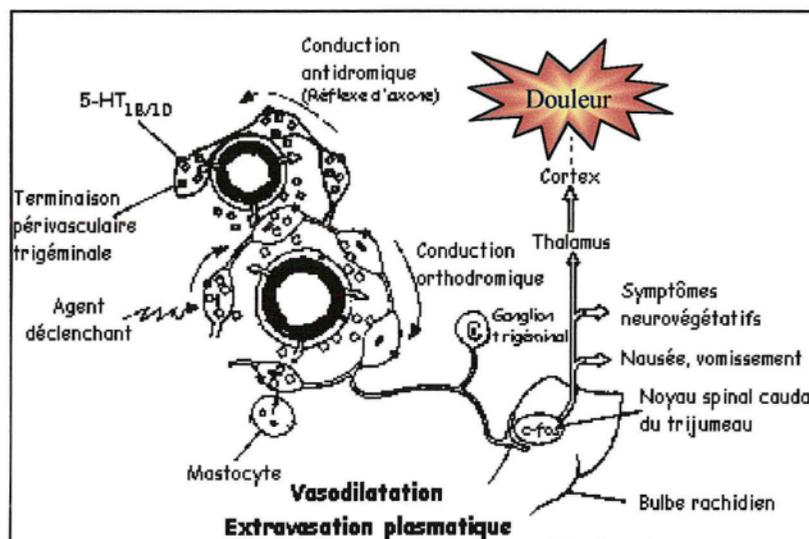


Figure 8 : Représentation schématique de la physiopathologie de la migraine, (*Expertise collective INSERM, 1998*)

II.2 Les mécanismes biochimiques

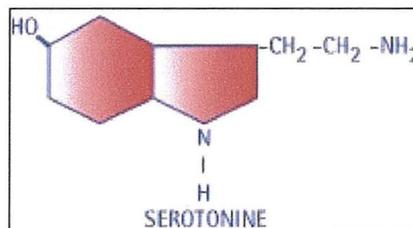
Aucune des théories actuelles ne rend compte de tous les paramètres de la crise migraineuse. Plusieurs substances neuroactives jouent un rôle régulateur dans les symptômes de la migraine, qui comprennent la vasomotricité céphalique (vasodilatation des vaisseaux intracrâniens) et le contrôle réflexe de l'appareil digestif (nausées, vomissements).

Ainsi, une autre voie de recherche s'ouvre : des modifications de ces substances pourraient-elles être mises en évidence chez les migraineux lors des crises ?

De plus, l'étude du mécanisme d'action des triptans a permis d'identifier des cibles sur lesquelles des substances endogènes agissent physiologiquement.

Ces deux types d'approche ont permis de mettre en évidence quelques substances neuroactives pouvant être impliquées dans la physiopathologie migraineuse. C'est le cas de la sérotonine, du CGRP, de la dopamine, de l'histamine, et du monoxyde d'azote (NO).

II.2.1. La sérotonine



□ Place de la sérotonine dans l'organisme

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) a été identifiée il y a une cinquantaine d'années sur la base de ses propriétés vasoconstrictrices.

Il s'agit d'une **amine biogène ubiquitaire** dans l'organisme :

- Dans la circulation, elle est stockée à 90% dans **les granules denses des plaquettes**. Sa libération, lors d'une atteinte tissulaire, déclenche la vasoconstriction locale contribuant à stopper l'épanchement sanguin et participant donc à l'hémostase, (*Hamon et Bourgoïn, 2000*).

- Par ailleurs, elle est présente dans **les cellules entérochromaffines** de l'intestin et sa libération, entraînée par le renouvellement cellulaire, participe au péristaltisme intestinal. Elle peut également conduire à la stimulation des fibres vagues qui se projettent dans les centres bulbaires à l'origine du réflexe du vomissement.

- C'est également un neuromédiateur du système nerveux central. Les neurones qui la synthétisent et la libèrent sont impliqués dans le contrôle de nombreuses fonctions, comme la thermorégulation, la nociception, le stress... Des perturbations de la neurotransmission sérotoninergique centrale semblent associées à diverses pathologies psychiatriques, notamment la dépression, l'anxiété généralisée...

□ **Place de la sérotonine dans la migraine**

La sérotonine a immédiatement été incriminée sur des arguments bien connus aujourd'hui :

- Augmentation de l'excrétion urinaire du métabolite principal de la 5-HT juste après la crise.
- Diminution de la 5-HT plaquettaire lors de la crise.
- Déclenchement des crises de migraines par la réserpine qui provoque une déplétion des stocks de sérotonine plasmatique.

□ **Les différents récepteurs à la sérotonine**

Les multiples actions de la sérotonine s'exercent via la mise en jeu d'une quinzaine de récepteurs correspondant à des protéines distinctes, (*Hamon et Bourgoïn, 2000*).

Les implications en faveur de la 5-HT dans la physiopathologie de la migraine sont surtout d'ordre pharmacologique, (*Schmuck et al, 1996*).

L'administration d'agonistes des **récepteurs 5-HT_{2B/2C}** est capable de **déclencher une crise** de migraine sans aura mais uniquement chez des patients migraineux. Or, l'administration d'un agoniste sélectif des **récepteurs 5-HT_{1B/1D}**, le sumatriptan, permet de réduire les effets de la crise de migraine induits par l'injection intraveineuse de sérotonine. Ainsi, selon **la nature du récepteur, la sérotonine**, pourrait tantôt s'opposer à la crise, tantôt au contraire, contribuer à son déclenchement.

a) Récepteur 5-HT_{2B/2C}

Les récepteurs 5-HT_{2B/2C} sont exprimés dans les cellules endothéliales des vaisseaux méningés et leur stimulation conduit à **la production de NO** vasodilatateur contribuant ainsi à la crise migraineuse, (*Hamon et Bourgoïn, 2000*).

L'inhibition de sa production par le blocage de ces récepteurs pourrait présenter un intérêt dans le traitement de fond de la migraine. En effet, plusieurs traitements de fond, tels le pizotifène et le propranolol, utilisés aux doses efficaces dans cette indication, ont montré une affinité en tant qu'antagonistes pour les récepteurs 5-HT_{2B} et/ou 5-HT_{2C}.

b) Récepteur 5-HT_{1B/1D}

Les récepteurs 5-HT_{1B} sont essentiellement situés sur les cellules endothéliales des fibres musculaires lisses, notamment sur les artères de la dure-mère.

Les récepteurs 5-HT_{1D} sont principalement localisés au niveau des fibres nerveuses, en particulier au niveau du ganglion trigéminé, du noyau solitaire du tronc cérébral et sur les terminaisons nerveuses trigéminales périvasculaires. La stimulation de ces récepteurs est un frein à la libération présynaptique des neuromédiateurs. En effet, au niveau de ces terminaisons, la stimulation des récepteurs provoque une inhibition de la libération de neuromédiateurs tels que la substance P et le CGRP, qui sont des peptides vasodilatateurs.

Ainsi des actions vasculaire et neuronale semblent concourir à stopper l'extravasation plasmatique et par là-même, empêcher les substances algogènes, issues du compartiment plasmatique, d'atteindre les fibres sensorielles et d'y générer des influx nociceptifs.

c) Récepteur 5-HT_{1F}

Le sumatriptan, chef de file des triptans, s'est révélé efficace dans le traitement de la crise de la migraine. Or, cet agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D} possède également une affinité pour le récepteur 5-HT_{1F}.

Dans des modèles expérimentaux de la migraine, un agoniste sélectif du récepteur 5-HT_{1F} s'est révélé aussi efficace que le sumatriptan pour prévenir à la fois l'extravasation plasmatique et l'inflammation neurogène de la dure-mère. Cependant, des études chez la souris ont montré que le blocage par le sumatriptan de l'extravasation plasmatique, en réponse à la stimulation du ganglion trigéminal, disparaissait avec l'inactivation du gène codant pour le récepteur 5-HT_{1B}, (*Hamon et Bourgoin, 2000*).

D'autres antimigraineux efficaces, comme le rizatriptan, n'ont pas d'action véritable sur ce récepteur. À l'heure actuelle, l'intérêt potentiel d'un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1F} dans le traitement de la crise reste à établir.

II.2.2. Les neuropeptides

L'implication du CGRP dans la physiopathologie de la migraine provient notamment de l'observation de l'augmentation de sa concentration dans la veine jugulaire externe pendant la crise migraineuse.

Or le CGRP est libéré par les fibres sensorielles des neurones du ganglion trigéminal d'où le développement de plusieurs modèles expérimentaux de la migraine impliquant ce ganglion. Ceci a permis l'élaboration de l'hypothèse neurovasculaire décrite précédemment.

La substance P joue également un rôle mais moins important. En effet, les premiers essais cliniques montrent que des antagonistes des récepteurs NK1 de cette substance semblent insuffisants pour réduire la crise migraineuse.

Le CGRP semble être le neuropeptide à l'origine de l'inflammation neurogène mais certainement pas le neuromédiateur primaire car son injection dans le muscle temporal n'entraîne pas de douleur, (*Hamon et Bourgoin, 2000*).

II.2.3. La dopamine

Les sujets migraineux présentent une sensibilité accrue aux agonistes dopaminergiques. Ainsi une dose de 0,25mg/kg d'apomorphine peut déclencher une photophobie, des nausées et des céphalées chez plus de 80% des migraineux alors qu'elle n'entraîne aucun effet chez les sujets témoins.

À l'inverse, des antagonistes des récepteurs D₂, comme la flunarizine ou le dompéridone, semblent capables de diminuer les symptômes prodromiques ainsi que la céphalée caractéristique d'une crise migraineuse. Comme le dompéridone franchit mal la barrière hématoencéphalique, l'activation des récepteurs dopaminergiques périphériques contribue peut-être au déclenchement de la crise migraineuse.

D'ailleurs, en pratique, des antagonistes dopaminergiques sont fréquemment inclus dans une médication antimigraineuse à visée initiale plutôt antiémétique, (*Mannivet et al, 2000*).

II.2.4. L'histamine

La concentration plasmatique d'histamine est plus élevée chez les migraineux pendant et en dehors des crises. Ce taux plus important semble être lié à l'existence de facteurs de libération (HRF, *histamine-releasing factors*), dont plusieurs ont été identifiés.

Lors de l'injection intraveineuse d'histamine (qui ne franchit pas la barrière hématoencéphalique), les témoins non migraineux présentent une céphalée bilatérale non

migraineuse alors que les migraineux ont une céphalée se rapprochant plus de la migraine. De plus, la crise de migraine apparaît de façon différée par rapport à l'injection.

Il faut également noter que les mastocytes, associés aux terminaisons sensibles qui entourent les artères cérébrales humaines, libèrent de l'histamine après stimulation du ganglion trigéminal donc du côté douloureux de la tête après une crise de migraine. Ces mastocytes situés au niveau des méninges pourraient être impliqués dans la migraine et les céphalées en général, (*Mannivet et al, 2000*).

II.2.5. Le monoxyde d'azote

Le NO est synthétisé au niveau des fibres nerveuses périvasculaires et des cellules endothéliales. Il diffuse ensuite jusqu'aux cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux où il entraîne une hypotonie musculaire Ca^{2+} -dépendante et une vasodilatation.

De plus, le NO est un activateur des fibres nerveuses transmettant les messages nociceptifs de la périphérie à la moelle épinière. Après stimulation des terminaisons nerveuses périvasculaires, il induit à partir des terminaisons des fibres trigéminales au niveau de la pie-mère la libération de peptides vaso-actifs (CGRP...).

La perfusion de nitroglycérine, dégradée notamment en NO, est capable d'induire une céphalée mais pas les nausées, vomissements, photophobies et phonophobies qui accompagnent la migraine. Le NO serait donc impliqué dans la genèse de la céphalée mais pas dans les symptômes associés.

Enfin l'activation des récepteurs $5-HT_{2B/2C}$ induit la synthèse de NO dans les méninges et la dure-mère, (*Mannivet et al, 2000*).

II.2.6. Le métabolisme mitochondrial

La résonance magnétique nucléaire a mis en évidence un métabolisme énergétique cortical perturbé ainsi qu'un métabolisme mitochondrial anormal aux niveaux musculaire et plaquettaire.

Parmi les nombreux facteurs influençant les fonctions mitochondriales figurent les ions Mg^{2+} . Ils sont fortement incriminés puisque l'on note une hypomagnésémie chez les sujets migraineux.

Cette hypomagnésémie pourrait être responsable d'une hyperexcitabilité neuronale.

En effet, les ions Mg^{2+} modulent les récepteurs type NMDA (N-méthyl D-aspartate) et la diminution de leurs taux pourraient ainsi accroître la sensibilité de ces récepteurs et jouer un rôle important dans la dépression corticale propagée.

De plus, les taux plasmatiques d'acides glutamique et aspartique sont plus élevés chez les migraineux que chez les témoins non migraineux, et interviennent dans la stimulation des récepteurs au NMDA, (*Mannivet et al, 2000*).

II.3 Conclusion

Même s'il n'existe pas de modèle animal de la migraine, la mise au point d'une méthode expérimentale de création d'une inflammation neurogène au niveau des méninges, par l'activation du complexe trigéminovasculaire, représente une avancée importante dans la connaissance de la physiopathologie de la migraine.

Bien qu'imparfaite, elle permet de comprendre le rôle de multiples acteurs dont la mise en jeu a déjà été une cible pour les traitements de fond ou de crise.

III – CLINIQUE DE LA MIGRAINE

III. La clinique de la migraine

III.1 Diagnostic

Le diagnostic de migraine est **uniquement clinique**. Il repose sur un interrogatoire très précis associé à un examen clinique rigoureux. Il s'appuie sur **des critères validés par l'IHS en 1988**, (De Broucker, 2000).

Dans les formes atypiques ou en cas d'examen neurologique anormal, il faut pratiquer des examens complémentaires, notamment un scanner cérébral, pour éliminer d'autres affections (tumeur, accident vasculaire cérébral...).

Il existe en effet plusieurs types de céphalées décrites par l'IHS dont les formes les plus fréquemment rencontrées sont la migraine sans aura et la migraine avec aura.

| | |
|---|---|
| ① Migraine sans aura | ④ Migraine rétinienne |
| ② Migraine avec aura - Migraine avec aura typique - Migraine avec aura atypique - Migraine avec aura prolongée - Migraine hémiplégique familiale - Migraine basilaire - Migraine avec aura brusque - Aura migraineuse sans céphalée | ⑤ Syndrome périodique de l'enfance précurseur possible de la migraine ou associé à la migraine - Vertige paroxystique de l'enfance - Hémiplégie alternative de l'enfance |
| ③ Migraine ophtalmoplégique | ⑥ Complications de la migraine - Etat de mal migraineux - Infarctus migraineux |
| | ⑦ Maladie migraineuse ne remplissant pas l'ensemble des critères ci-dessus |

Figure 9 : Classification de l'IHS des différents types de migraines
(De Broucker, 2000)

Toutefois, un migraineux peut souffrir de plusieurs types de migraines au cours de sa vie. Ainsi, 33% des patients ont les 2 types de migraines pendant leur vie, (Ferrari, 1998).

III.2 Principales migraines rencontrées

III.2.1. La migraine sans aura

Autrefois qualifiée de **migraine commune**, elle représente 60% des formes de migraines rencontrées. Elle est définie grâce aux critères de l'IHS, indiqués ci-dessous :

| |
|--|
| A : Au moins cinq crises de migraine répondant aux critères B à D |
| B : Crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement) |
| C : Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none">➤ Unilatéralité➤ Pulsatilité➤ Intensité modérée ou sévère➤ Aggravation par les activités physiques de routine telles que montée ou descente des escaliers |
| D : Durant les céphalées, au moins l'un des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none">➤ Nausées et/ou vomissements➤ Photophobie et phonophobie |
| E : Eliminer une affection symptomatique (par un examen physique, neurologique et complémentaire si nécessaire) |

Figure 10 : Critères diagnostiques de la migraine sans aura, (De Broucker, 2000)

La migraine sans aura débute fréquemment **le matin au réveil ou en fin de nuit**. Elle peut être annoncée par des **prodromes** dans les 24 heures qui la précèdent tels que asthénie, boulimie, irritabilité, sensation dépressive ou d'euphorie, troubles de l'humeur, irritabilité. La crise apparaît ensuite **progressivement** pour atteindre son maximum en quelques heures.

La céphalée est très **souvent unilatérale** mais peut changer de côté au cours d'une même crise ou d'une crise à l'autre. La douleur peut rester localisée ou diffuser à l'ensemble de l'hémicrâne. Elle peut s'étendre au cou voire même aux épaules. La douleur est très souvent **pulsatile**, synchronisée avec les battements cardiaques, mais elle peut aussi être décrite comme continue.

L'intensité peut être **aggravée par un effort physique même minime** comme la montée d'escalier, les mouvements de la tête, incitant le patient à rester couché.

Près de 90% des patients ont une céphalée **accompagnée de nausées** alors que les vomissements sont moins fréquents. Ces troubles digestifs peuvent d'ailleurs être considérés à tort comme des crises de foie ou des intoxications alimentaires, conduisant à une erreur de diagnostic.

D'autres symptômes peuvent également accompagner la céphalée comme la pâleur du visage, une obstruction ou un écoulement nasal... Durant la crise, le malade est gêné par le bruit, les odeurs, la lumière.

La crise dure en moyenne 12 heures sans traitement mais on admet arbitrairement qu'elle peut varier de **4 à 72 heures**. Le lendemain de la crise certains patients sont en pleine forme, d'autres ressentent **une asthénie** qui peut durer plusieurs jours.

III.2.2. La migraine avec aura ou migraine accompagnée

Son diagnostic repose également sur les critères de l'IHS. L'aura est un dysfonctionnement neurologique focal transitoire.

| |
|--|
| A : Au moins deux crises répondant aux critères de B. |
| B : Au moins 3 des 4 caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none">➤ Un ou plusieurs symptômes de l'aura, totalement réversibles, indiquant une perturbation corticale focale ou une perturbation du tronc cérébral.➤ Le symptôme de l'aura se développe progressivement sur plus de 4 minutes et en cas de 2 ou plusieurs symptômes, ils surviennent successivement.➤ La durée de chacun des symptômes de l'aura n'excède pas 60 minutes. S'il y a plusieurs symptômes, la durée acceptée est augmentée en conséquence.➤ La céphalée fait suite à l'aura après un intervalle libre de 60 minutes mais peut parfois commencer avant l'aura ou lui être contemporaine. |
| D : Au moins un des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none">➤ L'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas de désordre organique.➤ Ils suggèrent un désordre organique mais celui-ci est écarté par la neuro-imagerie ou tout autre procédé de laboratoire.➤ Un désordre organique existe mais les crises migraineuses ne sont pas apparues pour la première fois en liaison temporelle avec celui-ci. |

Figure 11 : Critères diagnostiques de la migraine avec aura, (De Broucker, 2000)

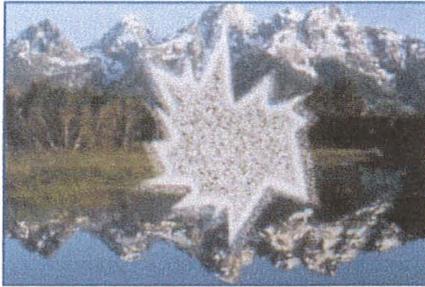
□ Les différents types d'aura

Il existe 4 types d'aura, avec par ordre de fréquence décroissante, les auras visuelles (99%), sensitives (31%), aphasiques (18%) et motrices (6%), (Ferrari, 1998).

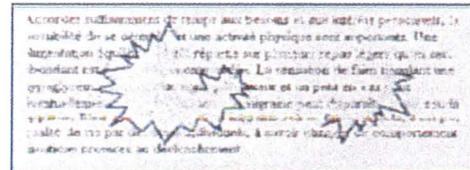
a) Les auras visuelles

Elles représentent **99% des auras** migraineuses. Les auras visuelles peuvent être isolées alors que les autres auras leur sont **pratiquement toujours associées**. Les principaux phénomènes lumineux rencontrés sont de 2 types: les scotomes et les phosphènes.

◆ *Les scotomes*



Scotome central



Scotome scintillant

Figure 12 : Les différents scotomes

Le scotome scintillant est caractéristique, il correspond à une **tache aveugle bordée d'un arc scintillant** qui s'agrandit progressivement. L'arc est brillant, scintillant, formé de lignes brisées continues. Ce trouble persiste même les yeux fermés. Il est le plus souvent localisé à un héli-champ mais peut également toucher la vision centrale. Le scintillement disparaît ensuite et le scotome diminue progressivement du centre à la périphérie.

◆ *Les phosphènes*



Figure 13 : Les phosphènes

Il s'agit du deuxième phénomène visuel rencontré. Il correspond à **des taches lumineuses scintillantes variables** (flash, taches colorées, zigzags...) dont certaines peuvent se transformer en scotome.

b) Les auras sensibles

Dans 90% des cas, elles accompagnent un autre type d'aura. Elles font d'ailleurs habituellement suite à une aura visuelle. Elles correspondent le plus souvent à des **engourdissements** débutant dans la main, puis s'étendant à l'avant-bras, pour finalement se localiser à l'hémiface homolatérale avec un siège surtout représenté par la langue et le pourtour des lèvres.

c) Les auras aphasiques

Ces troubles du langage sont encore plus rares et sont généralement associés aux autres troubles (visuels et/ou sensitifs). Ils sont le plus souvent discrets, se limitant à un **manque de vocabulaire**, et à une **difficulté de lecture**. Ils vont rarement jusqu'aux troubles de la compréhension.

d) Les auras motrices

Il s'agit d'un déficit moteur unilatéral, entraînant une **hémiparésie** voire une **hémiplégie**. Cette forme est heureusement très rare.

▫ Le déroulement typique d'une crise

L'extension de l'aura dure de **cinq minutes à une heure**, et est appelée « marche migraineuse ». L'aura atteint son maximum en 15 minutes et dure en moyenne 20 minutes. Le plus souvent, l'aura précède la céphalée migraineuse, plus rarement, elle accompagne la migraine. Cependant, jusqu'à 42% des patients peuvent avoir des auras sans céphalée, (Ferrari, 1998).

La céphalée s'installe donc le plus souvent lors de la décroissance de l'aura. Lorsqu'elle est unilatérale, siège le plus souvent du côté opposé à celui de l'aura dans 90% des cas. En général, la céphalée avec aura est moins longue et moins forte que la céphalée sans aura.

III.3 Les facteurs déclenchants

L'absence de facteur déclenchant est possible. Elle est souvent vécue comme un handicap supplémentaire par le patient du fait de l'imprévisibilité de la crise migraineuse, (*Expertise Collective INSERM, 1998*).

Globalement, **30 à 50% de la population migraineuse décrivent des facteurs déclenchants**. La tenue d'un agenda de la migraine peut permettre d'identifier certains facteurs avec plus de certitude.

Les études réalisées sur les patients migraineux ont permis d'incriminer certains facteurs comme favorisant la survenue des crises :

| | |
|---|---|
| Facteurs psychologiques | Mode de vie |
| Anxiété Contrariété Emotion Choc psychologique | Rythme de sommeil, surmenage Effort, déménagement Vacances, week-end, Voyage, altitude |
| Facteurs hormonaux | Facteurs climatiques |
| Puberté, période de règles Contraception orale | Vent, orage Humidité |
| Facteurs alimentaires | Facteurs sensoriels |
| Chocolat, graisses cuites, fromage Alimentation irrégulière (jeûne...) Boissons alcoolisées | Lumière, bruit Certaines odeurs, vibrations |

Figure 14 : Principaux facteurs susceptibles de déclencher une crise de migraine,
(<http://www.migraine-glaxosmithkline.com.fr>)

- **Les facteurs psychologiques** (anxiété, asthénie, émotions, stress, manque de sommeil...) sont incriminés dans 50 à 70% des cas.

- **Les facteurs hormonaux** peuvent modifier le cours de la maladie migraineuse.

La migraine **sans aura** est retrouvée surtout chez les femmes ayant eu un déclenchement de la maladie lors de **la puberté** et ayant des crises au moment **des règles**. Le pic d'incidence des crises migraineuses se situe au cours du cycle dans une période allant de 2 jours avant les règles aux premiers jours de celles-ci. La migraine est dite menstruelle pure (ou cataméniale) lorsque les femmes souffrent de migraine uniquement pendant la période des règles. Le lien entre migraine sans aura et règles est plus important que pour la migraine avec aura.

Le mécanisme par lequel **la chute d'œstrogènes** déclenche une crise de migraine reste inconnu. Dans la majorité des cas, **la grossesse** apporte une amélioration. Cependant, une aggravation voire une apparition des premières crises peut apparaître durant cette période, en particulier pour la migraine avec aura.

Les femmes migraineuses peuvent prendre **la pilule** mais l'effet sur la maladie est très variable : aggravation, amélioration ou aucun changement.

Chez les femmes jeunes, la migraine expose à un risque d'accident ischémique cérébral, qui incite à prendre certaines précautions : proscrire le tabac, interrompre les œstroprogestatifs en cas d'aggravation importante de la migraine surtout si elle comporte une aura. Cependant, la migraine n'est pas une contre-indication au traitement hormonal substitutif de la ménopause. Toutefois, il arrive que le traitement aggrave les crises à cette période, (*Massiou, 2000a*).

- **Les modifications du rythme de vie** (manque de sommeil, week-end...) sont également des facteurs incriminés.

▪ **Certains facteurs alimentaires** sont également susceptibles de déclencher des crises. Parmi les plus fréquemment cités se trouvent les boissons alcoolisées (68%), le chocolat (63%), les graisses cuites (50%), (*Pradalier et Ollat, 1991*).

▲ **Les boissons alcoolisées** sont, dans la plupart des études, le facteur le plus souvent incriminé. Le rôle possible des phénols a été étudié au cours des études de Littelwood *et al* en 1982 et de Launay *et al* en 1988. Ces études ont montré un déficit en enzyme capable de détoxiquer le phénol au niveau plaquettaire chez les migraineux. Ces études restent à confirmer en utilisant un échantillon de plus grande taille. Il faut remarquer que le phénol est également présent dans le chocolat et le fromage, aliments cités comme susceptibles de favoriser les crises de migraines.

▲ **La phényléthylamine** (acide aminé présent notamment dans le chocolat et les vins rouges) a été incriminée suite à des études en double aveugle, (*Expertise Collective de l'INSERM, 1998*).

Malgré ces études, le rôle des facteurs alimentaires est loin d'être clair : même si les migraineux suppriment certains aliments, aucune étude n'a réellement apporté la preuve que le contrôle alimentaire pouvait modifier l'évolutivité de la migraine.

De plus, les patients ne doivent pas avoir d'habitudes alimentaires trop rigides au risque de conduire à des déficits et d'aggraver une éventuelle instabilité psychologique.

Les facteurs favorisants sont **variables d'une personne à l'autre** et ne sont pas en cause à chaque crise. **Le délai** entre la présence de facteurs favorisants et l'apparition de la migraine **n'est pas toujours constant**.

III.4 Migraine et génétique

L'identification d'un premier gène (localisé sur le chromosome 19) impliqué dans la migraine hémiplégique familiale (MHF) représente une avancée importante dans la compréhension des mécanismes de cette affection. Ce gène code pour une sous-unité des canaux calciques et est impliqué dans 50% des familles souffrant de migraines hémiplégiques.

Un second gène, également impliqué dans la MHF, est localisé sur le chromosome 1 mais il n'a pas encore été identifié. L'existence d'au moins un troisième gène a été démontrée.

Il semblerait que le mode de transmission des migraines avec ou sans aura soit **polygénique**, mais la participation des gènes identifiés dans la MHF dans les autres formes de migraine reste encore à déterminer. De plus, ces découvertes n'ont pas encore d'application diagnostique ou thérapeutique pratique, (*Ducros, 2000*).

III.5 Qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie et de l'handicap des patients migraineux est importante. Les affections céphalalgiques ont longtemps été considérées comme n'affectant que peu la qualité de vie des patients jusqu'au jour où des études ont mis en évidence le caractère handicapant de la maladie et son retentissement sur la vie quotidienne.

En effet, la migraine est une maladie invalidante non seulement pendant les crises (céphalée et symptômes associés), mais aussi entre les crises : la qualité de vie se trouve dégradée par l'anticipation et les conduites d'évitement comme un mode de vie très strict. Ces conduites ont ainsi un impact défavorable sur les vies familiale, professionnelle et sociale. L'attitude des migraineux est dans l'ensemble assez défaitiste : 65% estiment que c'est une maladie incurable et 43% estiment qu'on ne peut rien y faire, (*Michel et al, 1996*). Compte tenu des thérapeutiques actuelles, cette attitude défaitiste ne devrait plus exister.

IV – LES TRAITEMENTS
DE LA CRISE

IV. Les traitements de la crise

IV.1 Instauration d'un traitement de la crise

Le traitement de la crise instauré par le médecin doit répondre aux attentes du patient. Différents objectifs doivent être atteints pour pouvoir affirmer l'efficacité d'un traitement de la crise :

- Soulager rapidement et efficacement les crises sans problème de récurrence.
- Restaurer la capacité du patient à travailler.
- Minimiser le recours à d'autres traitements médicamenteux.
- Optimiser l'autonomie du patient dans sa prise en charge.
- Avoir un rapport coût/efficacité satisfaisant.
- Avoir le moins d'effets indésirables possible.

IV.2 Les traitements non spécifiques

IV.2.1. Analgésiques non opioïdes

Les études menées contre placebo ont mis en évidence l'efficacité du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique (AAS) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement des crises de migraine. Nombre d'entre eux ont été testés : aspirine, ibuprofène (BRUFEN[®]), indométacine (INDOCID[®]), acide tolfénamique, naproxène (NAPROSYNE[®]), diclofénac potassique (VOLTARENE[®]), flurbiprofène (CEBUTID[®]), acide méfénamique (PONSTYL[®]), (Matchar et al, 2000).

1°) Présentation des analgésiques non opioïdes

□ **Paracétamol**

Le paracétamol est un analgésique antipyrétique d'action comparable à l'aspirine mais dépourvu d'action anti-inflammatoire. Sa tolérance est excellente ce qui permet son utilisation chez la femme enceinte et chez l'enfant. Ses seules contre-indications sont l'hypersensibilité et l'insuffisance hépato-cellulaire. En effet, le paracétamol est métabolisé au niveau du foie et donne un métabolite hépatotoxique (N-acétyl-p-benzoquinone imine) qui est détoxiqué par conjugaison avec le glutathion mais ce mécanisme est saturable. Le paracétamol est aussi potentiellement néphrotoxique. L'élimination du paracétamol se fait par voie urinaire majoritairement sous forme inactive mais un faible pourcentage est éliminé sous forme active (<5%). Ainsi une adaptation, à savoir un espacement des prises, doit être effectuée en cas d'insuffisance rénale sévère.

| Molécules | A.M.M. | Posologie adulte |
|------------------------------|--|-------------------------|
| Paracétamol (non associé) | Traitement symptomatique des douleurs | 500 mg à 4 g/j |
| Paracétamol + codéine | Douleur modérée à intense ne répondant pas aux antalgiques périphériques | 1-6 cp/j 1-3 suppo/j |
| Paracétamol + caféine | Traitement des affections douloureuses | 1-6 cp/j 1-3 suppo/j |
| Paracétamol + autres opiacés | Traitement des affections douloureuses | 1-6 cp/j 3-5 gél/j |

Figure 15 : Le paracétamol : associations, indications et posologies

□ **Acide acétylsalicylique**

L'aspirine est un analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, uricosurique à forte dose et antiagrégant plaquettaire à faible dose. Elle est contre-indiquée en cas d'allergie, de maladie ulcéreuse gastroduodénale, de risque hémorragique.

□ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

a) Pharmacodynamie

Les AINS sont très utilisés et ont une efficacité importante mais seuls trois d'entre eux (ibuprofène, kétoprofène et acide méfénamique) ont l'A.M.M. dans le traitement de la crise de migraine. Ils inhibent la synthèse des prostaglandines et ont des activités anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique mais le mécanisme impliqué dans le soulagement de la crise migraineuse (effet antalgique ou effet anti-inflammatoire) n'est pas déterminé.

b) Pharmacovigilance

Les AINS présentent des effets indésirables assez fréquents. Les troubles gastro-intestinaux, à savoir les saignements occultes de la muqueuse digestive ou l'épigastralgie sont souvent rencontrés. Ils peuvent également être responsables de réactions d'hypersensibilité (asthme entre autres) et de troubles hépatiques. D'autres effets existent mais sont plus rares : troubles rénaux et hématologiques.

c) Posologie

Les posologies sont variables et fonction de la diversité des AINS. La prise du traitement avec une collation peut limiter l'incidence des effets indésirables sur le plan digestif.

| Molécules | A.M.M. | Posologie adulte |
|-------------------|---|------------------|
| Ibuprofène | Traitement symptomatique des affections douloureuses (céphalées) | 200-1200 mg/j |
| Kétoprofène | Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles (céphalées) | 25-150 mg/j |
| Acide méfénamique | Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée (céphalées) | 0,5-1,5 mg/j |

Figure 16 : Posologie des AINS

2°) Études cliniques concernant les analgésiques non opioïdes

Trois essais randomisés, en double-aveugle et contrôlés *versus* placebo ont été menés pour attester l'efficacité de **l'association paracétamol (250 mg), aspirine (250 mg) et caféine (65 mg)** dans le soulagement des céphalées migraineuses chez l'adulte. Ils concluent à l'efficacité de cette association sur le soulagement de la douleur mais aussi sur la diminution des signes d'accompagnement (nausée, photophobie, phonophobie) et sur le handicap fonctionnel associés aux crises de migraine, (*Lipton et al, 1998*).

Une étude croisée, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo a évalué l'efficacité **du paracétamol (15 mg/kg) et de l'ibuprofène (10 mg/kg)** dans le traitement des crises de migraine chez l'enfant. Il en résulte une réduction des céphalées modérées à sévères (grade ≥ 3 sur une échelle de 1 à 5) d'au moins deux échelons après 2 heures a été obtenue à une fréquence double sous paracétamol et à une fréquence triple sous ibuprofène par rapport au placebo, (*Hämäläinen et al, 1997*).

L'ensemble des études publiées conclut à une efficacité supérieure **des AINS** sur la douleur par rapport au placebo et à une efficacité identique voire supérieure à celle du tartrate d'ergotamine ou du paracétamol dans le traitement de crise et ce, quelque soit le type de migraine (avec ou sans aura). L'utilisation des AINS et notamment du flurbiprofène (100 mg matin et soir) dans les migraines cataméniales s'est avérée efficace. Le schéma proposé est le suivant : début du traitement le jour du début des règles, ou la veille, à poursuivre pendant les 3-4 jours de la durée de la crise, (*Pradalier et Vincent, 1992*).

IV.2.2. Analgésiques opioïdes

Peu d'opiacés ont fait l'objet d'études cliniques convaincantes dans le traitement des crises migraineuses. De plus ils peuvent, lorsqu'ils sont pris tous les jours, induire des CCQ notamment chez les patients avec un antécédent de migraine, (*Wilkinson et al, 2001*).

▫ **Dextropropoxyphène**

Cet antagoniste Mu (μ) n'a jamais fait l'objet d'une évaluation sérieuse dans le traitement de crise de la migraine. Sa demi-vie longue (12 heures) expose à un risque d'accumulation en cas de prises répétées, (*Expertise collective INSERM, 1998*).

Une étude ancienne croisée, en double-aveugle a comparé les effets du tartrate d'ergotamine, de l'acide acétylsalicylique et du dextropropoxyphène dans le traitement de crise de la migraine. Le tartrate d'ergotamine et le dextropropoxyphène ont montré une efficacité supérieure sur l'AAS en termes de prévention de la crise de migraine. Mais une fois la crise de migraine déclenchée, seul le dextropropoxyphène a été significativement supérieur à l'AAS en termes de réduction de la durée et de l'intensité des crises. L'incidence des nausées et des vomissements était également plus faible sous dextropropoxyphène, (*Hakkarainen et al, 1980*).

▫ **Tramadol**

Le tramadol est un analgésique central dont l'efficacité est due à la synergie d'un effet opioïde (agoniste μ) et d'un effet monoaminergique central par inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine. La posologie est de 50 mg toutes les 4 à 6 heures et ne doit pas dépasser 400 mg/24 heures. Aucune étude n'a démontré son efficacité dans la crise de migraine.

▫ **Butorphanol (non commercialisé en France)**

Le butorphanol est un **analgésique opioïde synthétique agoniste-antagoniste** qui est utilisé par voie injectable ou nasale du fait d'un effet de premier passage hépatique important. La voie nasale présente un avantage dans le traitement de la migraine du fait de l'association fréquente des nausées à cette maladie.

Lors d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo, le butorphanol inhalé, à la dose de 1 mg (avec si nécessaire une seconde prise 30 à 90 minutes plus tard), s'est avéré plus efficace que le placebo en termes de soulagement de la céphalée. Dans un autre essai, la douleur a été mieux soulagée par le butorphanol inhalé (1 mg) que par la méthadone intramusculaire (10 mg) dans les deux heures qui ont suivi l'administration du médicament puis l'efficacité a été identique aux autres temps de l'évaluation, (*Gillis et al, 1995*).

Cependant, d'autres essais comparatifs avec des molécules plus conventionnelles sont nécessaires afin d'établir la place de cet analgésique dans le traitement de la crise de migraine.

IV.3 Les traitements spécifiques

IV.3.1. Les dérivés de l'ergot de seigle

▫ **Ergotamine et dihydroergotamine (DHE)**

L'ergotamine a été isolée par Stoll en 1918 et a été utilisée dans le traitement de la crise de migraine depuis 1926 avec aucune autre alternative pendant des décennies.

Les dérivés de l'ergot de seigle utilisés dans le traitement de crise de la migraine sont des alcaloïdes aminoacides (ergotamine et DHE). Leur action constrictrice sur les veines et les artères est mise à profit dans cette indication.

a) Spécialités et présentation

Tartrate d'ergotamine

- GYNERGENE[®] CAFEINE * Comprimés Ergotamine 1 mg, Caféine 100 mg
* Suppositoires Ergotamine 2mg, Caféine 100 mg
- MIGWELL[®] * Comprimés Ergotamine 2 mg, Caféine 100 mg, Cyclizine 50 mg

DHE par voies parentérale et nasale

- DIERGO[®]-SPRAY * Solution nasale DHE 4 mg
- DIHYDROERGOTAMINE-SANDOZ[®] * Solution injectable DHE 1 mg/mL

L'efficacité de la DHE administrée par aérosol nasal (DIERGO[®]-SPRAY) a été largement démontrée. Elle a comme inconvénient le risque de congestion nasale lors d'utilisations répétées. La DHE (0,5 à 1 mg) donnée par voies intramusculaire ou intraveineuse a aussi une efficacité démontrée. Ces formes galéniques sont avantageuses lorsque la céphalée migraineuse est accompagnée de nausées et/ou de vomissements.

b) Pharmacodynamie

Les alcaloïdes ergotés ont un mode d'action complexe qui implique l'interaction avec de nombreux récepteurs. La DHE et l'ergotamine ont une affinité pour les récepteurs de la sérotonine, de la dopamine (ce qui explique une partie de leurs effets émétisants) et de la noradrénaline.

Toutes les deux sont des agonistes des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} et 5-HT_{1F} et bloquent le relargage de médiateurs peptidiques (substance P et CGRP). L'ergotamine et la DHE inhiberaient l'extravasation plasmatique et pourraient bloquer la voie trigéminovasculaire centrale. Elles inhibent la recapture neuronale de la noradrénaline mais leurs effets (dépendant de la molécule, de la voie d'administration et de la dose) sur les récepteurs adrénergiques sont variables. L'ergotamine exerce une action vasoconstrictrice sur la musculature lisse vasculaire principalement sur les artères de gros calibres. Les effets

vasculaires de la DHE vont d'une vasoconstriction par effet agoniste α à des effets α -bloquants. Ces effets pourraient expliquer le fait que la DHE soit utilisée dans le traitement de la crise et dans le traitement de fond. La stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} pourrait aussi jouer un rôle dans l'action prophylactique de la DHE, (*Stephen et Silberstein, 1997 ; Expertise collective INSERM, 1998*).

c) Pharmacocinétique

(*Stephen et Silberstein, 1997 ; Tfelt-Hansen et al, 2000*).

Absorption

Les dérivés de l'ergot de seigle ont **une biodisponibilité très faible par voie orale** du fait d'une absorption rapide mais incomplète par la barrière gastro-intestinale (60-70% pour l'ergotamine) et d'un effet de premier passage hépatique important (> 90%). L'administration simultanée de caféine accélère le passage dans le sang et augmente l'absorption digestive d'au moins 44%. Comparées à la biodisponibilité de l'ergotamine par voie intraveineuse (100%), les biodisponibilités par voies orale, nasale, rectale et intramusculaire sont respectivement de <1%, 1-3%, 1-3% et de 47%.

Distribution

Les dérivés de l'ergot de seigle présentent **une forte affinité tissulaire**, responsable de la persistance des effets biologiques même après l'absence de détection dans le plasma de la molécule-mère et de leurs métabolites actifs.

Métabolisation

L'ergotamine et la DHE sont métabolisées dans le foie en de nombreux **métabolites pharmacologiquement actifs**. La présence dans le sang de ces métabolites explique en partie la persistance de l'activité pharmacologique, après l'absence de détection de la molécule-parent dans le plasma. La demi-vie longue du métabolite principal de la DHE (la 8'-OH DHE) pourrait expliquer le faible pourcentage de récurrences de la céphalée.

L'association avec des inhibiteurs du cytochrome P450 augmente la biodisponibilité des dérivés de l'ergot de seigle et est à l'origine d'ergotisme, (*voir IV.3.1.e,f*).

Elimination

L'élimination urinaire est faible. L'élimination s'effectue essentiellement **par voies biliaire et fécale** sous forme inchangée ou sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination de l'ergotamine est de 2 heures. La DHE est éliminée de façon biphasique avec des demi-vies de 0,7 à 1 heure et de 10 à 13 heures.

d) Contre-indications

Liées aux dérivés ergotés

- Hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle.
- Maladies cardiovasculaires (artérites des membres inférieurs, coronarites, artérites cérébrales, syndrome de Raynaud, thyrotoxicose, insuffisance coronarienne, hypertension artérielle).
- Etats infectieux sévères.
- Insuffisances rénale ou hépatique sévères.
- Certaines associations : macrolides (sauf la spiramycine), sumatriptan, ritonavir, bromocriptine, cabergoline (*voir section IV.3.1.e*).
- Allaitement : il est déconseillé du fait de l'absence de données sur le passage dans le lait des dérivés de l'ergot de seigle.
- Grossesse : il est préférable de ne pas les utiliser chez la femme enceinte car aucune donnée ne permet d'évaluer leur éventuel effet malformatif ou fœtotoxique. De plus, il existe un risque théorique à forte dose d'avortement ou d'accouchement prématuré avec un risque d'hypertonie utérine).

Liées aux molécules associées

- Risques de glaucome par fermeture de l'angle et de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques (cyclizine).

e) Interactions médicamenteuses

Liées aux dérivés ergotés

- **Bromocriptine, cabergoline** : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (interaction pharmacodynamique, association déconseillée).
- **Macrolides (sauf la spiramycine)** : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités par diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle (interaction pharmacocinétique ; association contre-indiquée).
- **Triptans** : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets vasoconstricteurs au cours d'une même crise. Un délai entre la prise des deux médicaments est recommandé : 24 heures si la DHE est prise en premier, 6 heures si la prise de DHE suit celle du triptan (interaction pharmacodynamique ; association contre-indiquée).
- **Inhibiteurs de la protéase du VIH (ritonavir)** : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités par inhibition du métabolisme hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle. (interaction pharmacocinétique ; association contre-indiquée).
- **β -bloquants (propranolol et oxprénolol avec ergotamine)** : ergotisme. Quelques cas de spasme artériel avec ischémie des extrémités ont été observés (addition d'effets vasculaires (interaction pharmacodynamique ; précaution d'emploi avec surveillance clinique lors de l'association).

Liées aux molécules associées

▪ **Fluoroquinolones (énoxacine, ciprofloxacine et norfloxacine)** : augmentation importante des concentrations de caféine dans l'organisme par diminution du métabolisme hépatique de la caféine, (interaction pharmacocinétique ; association déconseillée).

f) Pharmacovigilance

Le danger grave mais rare des dérivés de l'ergot est le risque d'intoxication aiguë qui se manifeste par des signes d'**ergotisme** :

- Vomissements, diarrhée, soif inextinguible.
- Picotements, démangeaison cutanée.
- Vasoconstriction de l'extrémité d'un membre pouvant aller jusqu'à la gangrène.
- Accident vasculaire cérébral ischémique, angine de poitrine.
- Mort subite.

L'ergotisme survient lors d'un **surdosage** en alcaloïdes qui fait suite à une posologie excessive, une association de plusieurs dérivés de l'ergot de seigle mais surtout lors d'interactions médicamenteuses ou sur un terrain particulier :

- Association à un inhibiteur enzymatique (*voir IV.3.1.e.*).
- Insuffisance hépatique.
- Infection systémique.
- Artérite ou insuffisance coronaire.

Le tartrate d'ergotamine et la DHE sont des médicaments couramment utilisés dans le traitement de la crise de migraine mais ils sont **souvent mal utilisés**. Une sous-utilisation peut prolonger inutilement la crise migraineuse, un abus peut conduire à l'ergotisme et, dans le cas du tartrate d'ergotamine, peut entraîner des CCQ réfractaires aux traitements de crise et de fond, (*Stephen et al, 1995*), (*voir section IV.5.*).

g) Posologie et mode d'administration

La dose initiale doit être prise **dès les prodromes** de la crise. Si la douleur persiste après une demi-heure, l'administration peut être répétée sans dépasser les doses maximales autorisées. Les dérivés de l'ergot de seigle par voie orale sont en général contre-indiqués chez l'enfant de moins de 10 ans et restent déconseillés chez l'enfant plus âgé.

La dose maximale ne doit pas dépasser 6 mg/jour et 10 mg/semaine.

| Spécialités | Posologie de l'adulte et mode d'administration |
|-----------------------|---|
| GYNERGENE® CAFEINE | 2 comprimés à renouveler si besoin (≤ 6/jour et 10/semaine) |
| | 1 suppositoire à renouveler si besoin (≤ 3/jour et 5/semaine) |
| MIGWELL® | 1 comprimé à renouveler si besoin (≤ 3/jour et 5/semaine) |
| DIERGO®-SPRAY | 1 pulvérisation dans chaque narine à renouveler si besoin (≤ 4 pulvérisations/jour et 6 dispositifs/semaine) |
| DHE-SANDOZ® | 1 ampoule par voie IM, SC ou IV à renouveler une seconde fois si besoin |

Figure 17 : Posologie des dérivés de l'ergot de seigle dans le traitement de crise

h) Essais cliniques

Concernant l'ergotamine administrée par voie orale

▪ Selon les études cliniques, l'ergotamine est soit comparée *versus* placebo, soit utilisée comme molécule de référence. La dose initiale d'ergotamine varie entre 1 et 5 mg et des prises répétées sont autorisées dans certains essais. Les paramètres mesurant l'efficacité ne sont pas tous validés et varient d'une étude à une autre. De plus, la méthodologie n'est pas toujours clairement énoncée (critères d'inclusion et d'exclusion, procédé de randomisation, effets indésirables non mentionnés...). Les résultats des différentes études sont mitigés

mais globalement, les essais concernant l'utilisation de l'ergotamine *per os* montre qu'elle est efficace dans la crise de migraine mais ils ne quantifient pas le bénéfice apporté. (*Tfelt-Hansen et al, 2000b*).

- Des études comparatives *versus* divers AINS ont généralement conclu à une efficacité équivalente à celle de l'ergotamine hormis une étude plus récente dans laquelle le diclofénac apparaît plus efficace, (*McNeely et al, 1999*).
- D'autres études comparatives existent et concluent aux résultats suivants : le sumatriptan (100 mg *per os*) est supérieur à l'association ergotamine (2 mg) et caféine (200 mg) ; l'association du carbasalate calcique (équivalent à 900 mg d'aspirine) et du métoclopramide (10 mg) est plus efficace que l'association ergotamine (1 mg) et caféine (100 mg) ; l'élétriptan aux doses de 40 et 80 mg est supérieur à l'association ergotamine (2 mg) et caféine (200 mg), (*Tfelt-Hansen et al, 2000b*).

Concernant l'ergotamine administrée par voie rectale

- Dans une récente étude croisée, randomisée, en double-aveugle, l'association ergotamine (2 mg) et caféine (100 mg) sous forme de suppositoire s'est montrée supérieure aux suppositoires de sumatriptan dosés à 25 mg avec **un taux de réponse à 2 heures** de 73% et de 63%, respectivement. La **récurrence** des céphalées est apparue plus fréquemment sous sumatriptan (22%) que sous ergotamine (11%). Cependant, les patients ont préféré de façon significative l'utilisation des suppositoires de sumatriptan (44%) par rapport aux suppositoires d'ergotamine (36%) en termes d'apparition d'effets indésirables, (*Tfelt-Hansen et al, 2000b*).

Concernant l'ergotamine administrée par voie nasale

- Une étude contre placebo en double-aveugle et en groupes parallèles a été menée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la DHE (0,5 et 1 mg) en spray nasal. Il en résulte que la DHE diminue la sévérité des crises. Les résultats suggèrent que la DHE en spray nasal est **bien tolérée** et qu'elle a une **efficacité dose-dépendante** dans la migraine, (*Treves et al, 1998*).
- Le sumatriptan (20 mg) et la DHE (1 mg + 1mg en option) en spray nasal ont été comparés lors d'une étude croisée, randomisée en double-aveugle. Le sumatriptan s'est avéré supérieur à la DHE dans **le soulagement de la céphalée et des nausées** associées à la crise migraineuse. La différence d'efficacité entre les deux traitements était significative sur ces deux paramètres à 45 minutes. Les deux traitements ont été **bien tolérés** : seulement 10% des patients de chaque groupe ont ressenti des effets indésirables, (*Boureau et al, 2000*).

IV.3.2. Les triptans

1°) Présentation générale des triptans

Les triptans sont une nouvelle classe thérapeutique utilisée dans le traitement de crise de la migraine. Ce sont des **agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D} de la sérotonine**. Le premier à avoir été commercialisé, à savoir le chef de file de cette famille, est le sumatriptan. Bien que synonyme d'une grande avancée thérapeutique, il présente des limites qui sont à l'origine du développement d'autres agonistes sérotoninergiques dont certains sont déjà commercialisés.

a) Pharmacodynamie

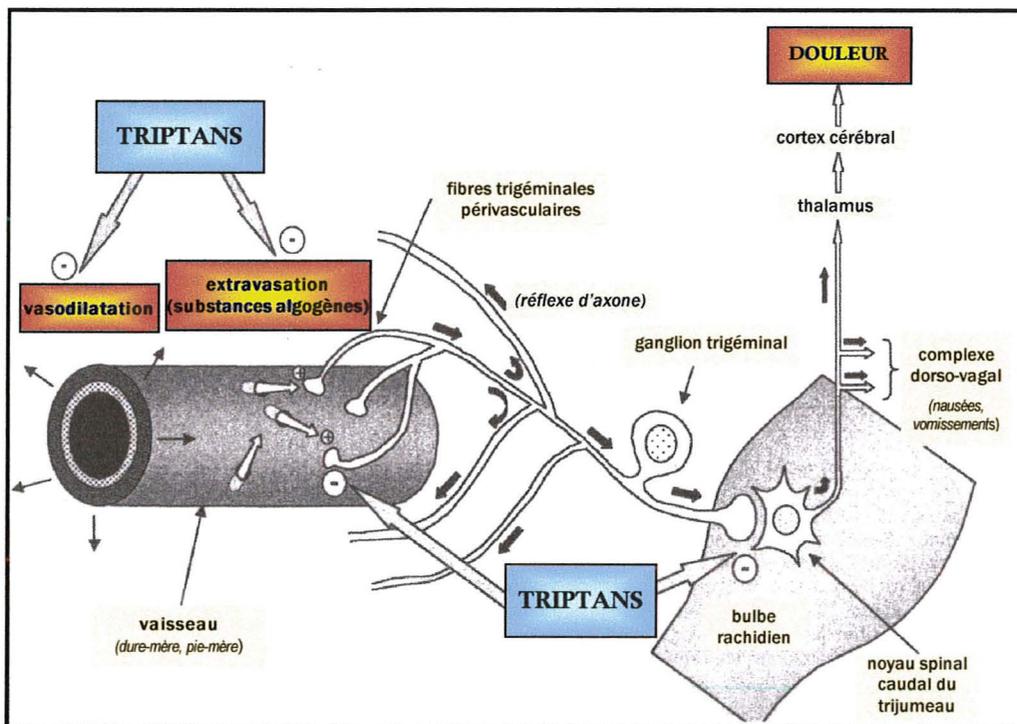


Figure 18 : Hypothèse physiopathologique de la crise migraineuse et sites d'action des triptans, (Hamon et Bourgoïn, 2000)

Propriétés pharmacologiques : les triptans ont une forte affinité pour les sous-types **5-HT_{1B}** et **5-HT_{1D}** des récepteurs de la sérotonine, le rizatriptan semblant être le plus sélectif : les autres triptans se fixent aussi sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1F}.

Les triptans sont responsables **d'effets cardiovasculaires**, à savoir une légère augmentation de la pression sanguine artérielle, qui n'a aucune conséquence en clinique. Ils augmentent également la vitesse du flux sanguin dans l'artère cérébrale moyenne et l'artère carotide interne. Le flux sanguin cérébral demeure inchangé même avec les triptans les plus lipophiles (zolmitriptan, rizatriptan, élétriptan). Les triptans utilisés à dose thérapeutique ne provoquent qu'une faible constriction des artères coronaires chez les patients migraineux dépourvus de problèmes coronariens. En cas de maladie coronarienne, les triptans de deuxième génération peuvent entraîner une ischémie myocardique.

Les triptans **inhibent l'extravasation des protéines plasmatiques** induite par la stimulation électrique du nerf trijumeau, d'où une diminution de l'inflammation neurogène et de la céphalée. Ils sont responsables d'un effet inhibiteur du système trigéminal ce qui peut en partie contribuer à leur effet thérapeutique dans la migraine, (*Tfelt-Hansen et al, 2000a*).

Mécanismes d'action possibles : de façon théorique, l'action des triptans repose sur une constriction des vaisseaux sanguins dilatés, une inhibition de l'inflammation neurogène à proximité des vaisseaux sanguins et une inhibition de la transmission de l'impulsion au niveau du système trigéminovasculaire central, (*Tfelt-Hansen et al, 2000a*).

b) Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des constituants (allergie parfois croisée avec les sulfamides).
- Insuffisances rénale ou hépatique sévères.
- Sujets < 18 ans ou > 65 ans.
- Antécédents (ATCD) d'infarctus myocardique ou cérébral.
- Angor d'effort ou de repos, hypertension non contrôlée.
- Syndromes de Raynaud et pathologie artérielle périphérique.
- Syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Certaines associations, (*voir section IV.3.2.1.d*).

c) Mises en garde et précautions d'emploi

Les triptans ne doivent être utilisés qu'après un **diagnostic certain de migraine**. Ils ne sont pas indiqués dans le traitement des migraines hémiplégiques, basilaires ou ophthalmoplégiques. Avant de traiter les céphalées d'un patient sans diagnostic antérieur de migraine, ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il est nécessaire d'exclure **d'autres pathologies neurologiques potentiellement graves**.

La prise de triptans peut être associée à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression. Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, des explorations appropriées devront être réalisées.

Les triptans ne doivent pas être administrés aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique (fumeurs...) sans un **bilan cardiovasculaire préalable**.

d) Interactions médicamenteuses

| Associations | IMIGRANE® | ZOMIG® | NARAMIG® |
|------------------------------------|-----------|-------------|----------|
| β-bloquants | | Propranolol | |
| Autres agonistes 5-HT ₁ | | | |
| Dérivés de l'ergot de seigle | | | |
| Cestroprogestatifs | | | |
| Antidépresseurs tricycliques | | | |
| ISRS* | | | |
| Cimétidine | | | |
| Allergie aux sulfamides | | | |
| Macrolides | | | |
| IMAO** | | | |

-  Association contre-indiquée
-  Association à prendre en compte ou précaution d'emploi
-  Association autorisée

* ISRS = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
 ** IMAO = inhibiteur des monoamines oxydases

Figure 19 : Niveaux d'interactions médicamenteuses avec les triptans

- **Inhibiteurs du CYP1A2 et/ou de la MAO-A** : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets sérotoninergiques. Un délai d'au moins deux semaines doit suivre l'arrêt du traitement par IMAO avant l'instauration d'un traitement par triptan.
- **Vasoconstricteurs alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, DHE, méthysergide) et autres agonistes des récepteurs 5HT_{1D}** : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets vasoconstricteurs au cours d'une même crise. Un délai entre la prise des deux médicaments (triptans et dérivés ergotés) est recommandé : 24 heures si le dérivé ergoté est pris en premier, 6 heures si la prise du dérivé ergoté suit celle du triptan.

▪ **Antidépresseurs sérotoninergiques purs (fluvoxamine, paroxétine, fluoxétine, citalopram) :** effets sérotoninergiques additifs avec risque potentiel d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronarienne ou de syndrome sérotoninergique (rare) : diarrhée, tachycardie, tremblements, confusion, coma.

e) Pharmacovigilance

- ◆ L'apparition des effets indésirables est **dose-dépendante**. Ces effets sont généralement fréquents mais **transitoires, d'intensité faible ou modérée** et ne donnant lieu à aucun arrêt du traitement. Les principaux effets indésirables ressentis sont : nausées, vertiges, somnolence, sensation de chaleur, asthénie et sécheresse buccale.
- ◆ D'autres **sensations anormales** ont été signalées : lourdeur, pression ou oppression, douleur au niveau de la gorge, du cou, des membres ou de la poitrine. Les patients se sont également plaints de myalgies, faiblesse musculaire, paresthésies ou dysesthésies.
- ◆ Comme avec tous les antimigraineux, l'usage excessif des triptans peut conduire à un état de **CCQ** nécessitant **une fenêtre thérapeutique**, (*voir IV.5.*).

f) Posologie et mode d'administration

La dose recommandée (chez l'adulte âgé de 18 à 65 ans) est d'un comprimé, d'une injection ou d'une pulvérisation. Elle doit être prise **aussi précocement que possible** après le début d'une crise de céphalée migraineuse (**et non au stade de l'aura**) mais le triptan reste efficace lorsqu'il est pris à un stade ultérieur. Par contre, si un patient n'est pas soulagé après la première dose d'un triptan, une seconde dose ne doit pas être prise lors de la même crise car aucun avantage n'a été démontré. Toutefois, le patient peut avoir recours au paracétamol, à l'aspirine ou à des AINS. Le triptan pourra être utilisé pour les crises de migraine suivantes, (*Monographies du VIDAL 2001*).

Les triptans ne doivent **pas être utilisés en prophylaxie**. Il est recommandé de les utiliser en monothérapie dans le traitement de la crise de migraine et de ne pas les donner de façon concomitante avec de l'ergotamine ou des dérivés de l'ergotamine. Afin de réduire le risque de CCQ, il est recommandé de ne pas utiliser les triptans plus de **2 jours par semaine** en respectant la dose journalière tolérée.

En France, la tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 18 ans et le sujet âgé de plus de 65 ans. L'utilisation des triptans dans ces populations n'est pas recommandée.

| Triptans (comprimés) | Dose initiale recommandée | Intervalle entre 2 prises consécutives | Dose maximale (par jour) | Dose maximale (par semaine) |
|-------------------------|------------------------------|---|-----------------------------|--------------------------------|
| IMIGRANE® | 50 mg | 2 heures | 300 mg | 2 jours de traitement |
| ZOMIG® | 2,5 mg | 2 heures | 10 mg* | |
| NARAMIG® | 2,5 mg | 4 heures | 5 mg | |

* Dose maximale de 5 mg/24 heures chez les patients insuffisants hépatiques ou traités simultanément par β -bloquants.

Figure 20 : Posologie des triptans sous forme « comprimé »

| IMIGRANE® (formes galéniques) | Dose initiale recommandée | Intervalle entre 2 prises consécutives | Dose maximale (par jour) | Dose maximale (par semaine) |
|----------------------------------|------------------------------|---|-----------------------------|--------------------------------|
| Solution injectable | 6 mg | 2 heures | 12 mg | 2 jours de traitement |
| Pulvérisation nasale* | 10 mg | | 20 mg | |

* Solution pour pulvérisation nasale, 10 mg/0,1ml ; 20 mg/0,1 ml
La dose de 10 mg peut être utilisée en 1^{ère} intention. Si les patients ne sont pas soulagés, la dose de 20 mg peut s'avérer efficace lors de la crise suivante.

Figure 21 : Posologie des autres formes galéniques

g) Essais cliniques

Méthodologie

La population de patients migraineux incluse dans les études cliniques est composée d'hommes et de femmes âgés de 18 à 65 ans, présentant un diagnostic de migraine établi selon les critères de l'IHS.

Les essais cliniques sont conduits, pour la plupart d'entre eux, selon une méthodologie en double-aveugle, randomisée et contrôlée.

Critères d'évaluation utilisés dans les essais cliniques

Le soulagement de la céphalée (ou réponse sur la céphalée) défini par le passage d'une céphalée d'intensité sévère ou modérée à une céphalée d'intensité légère ou nulle 2 heures après la prise (critère principal), ainsi qu'à 1 heure et à 4 heures (cinétique d'action, permettant d'évaluer la rapidité d'action).

La disparition totale de la céphalée à 2 et 4 heures définie comme le passage d'une céphalée d'intensité sévère ou modérée à une céphalée d'intensité nulle. Elle n'empêche pas une réapparition éventuelle de la céphalée quelques heures plus tard.

L'efficacité du traitement en cas de prise tardive (plus de 4 heures après le début de la céphalée).

L'efficacité sur les symptômes associés définie par la présence ou l'absence, à 2 et 4 heures après la prise, de nausées, vomissements, photophobie et/ou phonophobie.

L'efficacité sur la gêne fonctionnelle définie comme la capacité ou l'incapacité du sujet à reprendre ses activités normales 2 heures après la prise.

L'appréciation par les patients d'un **soulagement significatif de la crise** à 2 et 4 heures.

L'utilisation d'un traitement de complément dans les 24 heures suivant la prise du traitement initial.

La récurrence (ou réapparition) de la céphalée d'intensité sévère ou modérée dans les 24 heures, après une réponse initiale sur la céphalée à 2 ou 4 heures.

La réponse complète sur la céphalée définie comme une réponse sur la céphalée (passage d'une céphalée d'intensité sévère ou modérée à une céphalée d'intensité légère ou nulle 2 heures après la prise) et d'une absence de récurrence céphalalgique d'intensité modérée à sévère dans les 24 heures suivant la prise.

Autres critères utilisés pour comparer les molécules entre elles

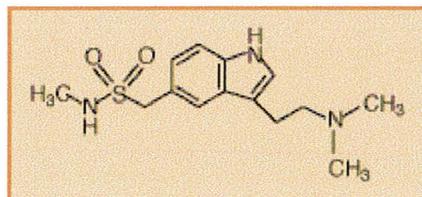
Le gain thérapeutique a pour but de corriger les résultats bruts des études par les résultats du placebo. Il permet de mieux comparer entre eux les résultats des études des différents traitements de crise de la migraine. Il est obtenu en soustrayant le pourcentage d'efficacité observé sous placebo du résultat observé sous traitement actif.

L'incidence des effets indésirables.

2°) Triptans commercialisés

□ **Sumatriptan**

a) Structure



b) Spécialités et présentation

- IMIGRANE[®] 50 mg comprimé pelliculé
- IMIGRANE[®] 6 mg/0,5 ml solution injectable (sous-cutanée)
- IMIGRANE[®] 10 mg/0,1 ml solution pour pulvérisation nasale
- IMIGRANE[®] 20 mg/0,1 ml solution pour pulvérisation nasale

c) Pharmacocinétique

La plupart des données pharmacocinétiques disponibles proviennent de travaux de recherche conduits chez des sujets adultes sains mais peu d'entre eux font référence aux patients migraineux, (*Perry et Markham, 1998*). La pharmacocinétique est **fonction de la voie d'administration**. La stase gastrique observée chez les personnes en crise de migraine n'altère pas le profil pharmacocinétique du sumatriptan. La pharmacocinétique a été évaluée pour les différentes formes galéniques mais seulement celle des formes commercialisées sera détaillée ci-après.

Absorption

◆ *Voie sous cutanée*

Après une dose de 6 mg, le pic plasmatique est atteint en moyenne en 25 minutes (T_{max}) avec une concentration maximale (C_{max}) de 72 ng/ml. La **biodisponibilité est en moyenne de 96%**.

◆ *Voie orale*

Après administration orale, le sumatriptan est rapidement absorbé avec 80% de la C_{max} survenant en 45 minutes. La **biodisponibilité absolue est faible** (14%) témoignant d'un effet de premier passage hépatique et d'une absorption incomplète.

La prise d'aliment n'interfère pas sur l'absorption chez les volontaires sains.

◆ *Voie intranasale*

Après administration d'une simple dose de 5 à 10 mg dans une seule narine, le sumatriptan est rapidement absorbé : le pic de concentration plasmatique moyen survient 1h à 1h30 après administration.

La **biodisponibilité moyenne est de 16%** en partie à cause de son métabolisme hépatique pré-systémique. Après une dose de 20 mg, la concentration plasmatique moyenne est de 13 ng/ml.

Distribution

Ce paramètre est identique pour les différentes voies d'administration.

In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est faible (14 à 21%). Des études réalisées chez l'animal suggèrent que le sumatriptan traverse la barrière placentaire. Le sumatriptan est excrété dans le lait maternel durant les 8 heures qui suivent sa prise par voie sous-cutanée.

Métabolisation

Le sumatriptan subit une métabolisation hépatique oxydative par action de la MAO-A avant d'être glucuronoconjugué.

Élimination

Le principal métabolite, dérivé de l'acide indolacétique, est inactif et est principalement excrété dans les urines sous formes libre et glucuronoconjuguée. La clairance plasmatique totale moyenne est d'environ 1160 ml/min et la clairance plasmatique rénale est d'environ 260 ml/min. La clairance non rénale représente environ 80% de la clairance totale. Ainsi après administration orale, 3% sont éliminés sous forme inchangée dans les urines et 9% dans les fécès. Par voie sous-cutanée, les pourcentages respectifs sont de 21% et 0,6%.

La demi-vie d'élimination du sumatriptan est de 2 heures, quelque soit la voie d'administration.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

- ◆ **Insuffisance hépatique** : En raison de son important métabolisme hépatique, en cas d'insuffisance hépatique, une augmentation moyenne de 50% de l'aire sous la courbe après administration d'une dose de 50 mg de sumatriptan par voie orale a été observée

par rapport aux volontaires sains. Une augmentation similaire pourrait survenir par voie nasale. Par conséquent, le sumatriptan ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

- ◆ **Insuffisance rénale :** En cas d'insuffisance rénale, compte tenu de sa faible élimination rénale, il est peu probable qu'une altération de la fonction rénale puisse provoquer une augmentation significative de sa concentration. Cependant, en cas d'insuffisance rénale, le sumatriptan devra être administré avec précaution.
- ◆ **Enfants de moins de 18 ans et sujets âgés de plus de 65 ans :** les données restent insuffisantes, ce pourquoi l'utilisation du sumatriptan n'est pas recommandée dans ces tranches d'âge.

d) Contre-indications

(voir section IV.3.2.1.b).

e) Mises en garde et précautions d'emploi

(voir section IV.3.2.1.c).

f) Interactions médicamenteuses

Aucune interaction n'a encore été mise en évidence avec le propranolol, la flunarizine, le pizotifène ou l'alcool, (voir section IV.3.2.1.d).

g) Pharmacovigilance

Le sumatriptan a été utilisé pour 100 millions de crises de migraine chez plus de 5 millions de personnes. Parmi toutes ces crises, 31 événements fatals liés à des effets cardiovasculaires et/ou cérébro-vasculaires ont été répertoriés. La mortalité est seulement de 1/160 000 patients et de 1/3 225 000 crises. Il faut également signaler que la plupart de ces cas correspondent à une prescription inappropriée du médicament, (Sakai, 2000), (voir section IV.3.2.1.e).

h) Posologie et mode d'administration

(voir section IV.3.2.1.f).

i) Essais cliniques

(Geraud et Valette, 2000 ; Perry et Markham, 1998 ; Pfaffenrath et al, 1998 ; Tfelt-Hansen et al, 2000a).

Efficacité des différentes formes

◆ Voie sous cutanée

- Le sumatriptan a un **début d'action rapide** sur le soulagement de la céphalée avec un effet dès la 10^{ème} minute.
- Le sumatriptan à la dose de 6 mg donne un **gain thérapeutique** de 51% à 1 heure, et de 52% à la 2^{ème} heure. Ces gains étant équivalents, l'évaluation du sumatriptan par la voie sous cutanée doit être effectuée à 1 heure. En effet, à 1 heure le taux de réponse varie entre 56 et 77% contre 6 à 32%.
- Les **symptômes non céphalalgiques associés à la migraine** (nausées, photophobie et phonophobie) sont nettement améliorés sous sumatriptan 6 mg par rapport au placebo (p<0,05).

◆ Voie orale

- Les essais cliniques réalisés sont très nombreux. On recense en effet plus de 20 études randomisées en double-aveugle, contrôlées contre placebo, réalisées avec une dose de 100 mg. Seulement une douzaine d'études est réalisée avec les doses de 25 et 50 mg.
- Dès la **30^{ème} minute**, le soulagement de la céphalée est ressenti par un pourcentage significativement (p<0,05) supérieur de patients pour le sumatriptan 100 mg, 50 mg et 25 mg que par rapport au placebo.
- Les **taux de réponse sur la disparition de la céphalée à 2 heures** obtenus pour le sumatriptan 100 mg, 50 mg et 25 mg sont significativement (p<0,05) plus élevés que pour

le placebo. De plus, un pourcentage significativement plus élevé est obtenu après administration de sumatriptan 100 mg ou 50 mg qu'après sumatriptan 25 mg à 2 et 4 heures.

- Les gains thérapeutiques obtenus sont fournis dans le tableau ci-après.

| Dose de sumatriptan testée | Gain thérapeutique moyen en % | Temps nécessaire pour une réponse supérieure au placebo | % d'effets indésirables supplémentaires au placebo |
|----------------------------|-------------------------------|---|--|
| 100 mg | 32 (p<0,05) | 30 min | 16 |
| 50 mg | 29 (p<0,05) | 30 min | pas de différence |
| 25 mg | 24 (p<0,05) | 30 min | pas de différence |

Figure 22 : Critères d'efficacité du sumatriptan « comprimé » (25, 50 et 100 mg), (Tfelt-Hansen et al, 2000a)

- Par rapport à la dose de 25 mg, les doses de 50 et 100 mg sont aussi efficaces et supérieures respectivement. Peu d'effets indésirables sont reportés avec les plus faibles doses par rapport à la plus forte dose. La dose de 50 mg semble donc être la **dose optimale**. Pourtant, certains patients préfèrent une dose de 100 mg plus efficace plutôt qu'une dose de 50 mg en dépit des effets indésirables supérieurs.

◆ *Voie nasale*

- Au niveau de la **rapidité d'action**, certaines études montrent une différence significative dès la 15^{ème} minute après administration par rapport au placebo, d'autres à la 60^{ème} minute.
- Le taux de **réponse sur la céphalée à 2 heures** pour le sumatriptan 20 mg est significativement plus élevé que pour le placebo (p<0,05).
- La **disparition de la céphalée à la 120^{ème} minute** est significativement plus importante que pour le placebo (p<0,05).

- Le sumatriptan est également efficace sur les nausées. Pour l'ensemble des crises, 31% des crises s'accompagnent de nausées avant traitement contre 16%, 2 heures après traitement (valeur de p non indiquée).
- Le **taux de récurrence** est variable d'une étude à l'autre avec des pourcentages compris entre 19 et 41% après administration d'une dose de 20 mg.
- L'**efficacité globale** sur 24 heures après administration du sumatriptan (20 mg) montre une différence statistiquement supérieure au placebo dans 2 études sur 5.

| | Gain thérapeutique moyen en % | Temps nécessaire pour une efficacité supérieure au placebo | % d'effets indésirables supplémentaires par rapport au placebo |
|--------------|--------------------------------------|---|---|
| 20 mg | 30 % (p<0,05) | 15 min | 21 (p<0,05) |

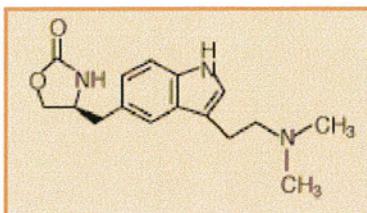
Figure 23 : Critères d'efficacité du sumatriptan « inhalé » (20 mg), (Tfelt-Hansen et al, 2000a).

Comparaison des différentes formes

- Le **gain thérapeutique** moyen du sumatriptan à la dose de 20 mg en intranasale est de 15% par rapport à la dose de 100 mg par voie orale à la 30^{ème} minute sur le critère de soulagement de la céphalée. Il en est de même à la 15^{ème} à la 60^{ème} minute. Après 4 heures, le sumatriptan à la dose de 100 mg est supérieur au sumatriptan intranasal (p<0,01).
- La **récurrence** de la céphalée est un problème retrouvé pour toutes les voies d'administration du sumatriptan. Elle se manifeste en moyenne chez 20 à 30% des patients. Environ 75% des patients ont une récurrence pour quelques attaques et jusqu'à 40% pour la plupart de leurs crises.

□ Zolmitriptan

a) Structure



b) Spécialités et présentation

- ZOMIG[®] 2,5 mg comprimé pelliculé
- ZOMIGORO[®] 2,5 mg comprimé orodispersible

c) Pharmacocinétique

(Spencer et al, 1999).

Absorption

Le zolmitriptan, administré par voie orale, est rapidement absorbé chez les volontaires sains (**absorption $\geq 64\%$**) avec une **biodisponibilité de l'ordre de 40%**. Après une dose unique comprise entre 2,5 et 50 mg, 75% de la C_{max} sont atteints en moins d'une heure. Les concentrations plasmatiques sont ensuite maintenues pendant 4 à 6 heures. La prise concomitante de nourriture ne semble pas avoir d'impact sur l'absorption du zolmitriptan. La répétition des prises n'entraîne **pas l'accumulation** du produit.

Distribution

Le volume de distribution est de 2,4 l/kg après administration intraveineuse, et de 8,3 l/kg aux doses de 2,5 mg et 5 mg administrées par voie orale. La fixation aux protéines plasmatiques est faible ($\approx 25\%$).

Métabolisation

Le zolmitriptan est métabolisé au niveau du foie par l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450 et par la MAO-A. Parmi ses trois principaux métabolites (acide indole acétique, analogues N-oxyde et N-desméthyl), un seul est actif et contribue certainement à l'effet thérapeutique. Il s'agit du métabolite déméthylé en N obtenu par la MAO-A.

Élimination

Le zolmitriptan est rapidement éliminé par voie urinaire après métabolisation hépatique (60%) et par les fèces sous forme inchangée (\approx 30%). Les **demi-vies d'élimination** du zolmitriptan et de ses métabolites sont d'environ **2,5 à 3 heures**.

Populations particulières

- ✦ **Insuffisance hépatique** : chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère, la posologie doit être réduite en raison d'une augmentation de la demi-vie et d'une réduction de la clairance.
- ✦ **Insuffisance rénale** : les changements pharmacocinétiques liés à une insuffisance rénale ne semblent pas avoir d'impact clinique si bien qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux.
- ✦ **Enfants de moins de 18 ans et sujets âgés de plus de 65 ans** : les données restent insuffisantes, ce pourquoi l'utilisation du zolmitriptan n'est pas recommandée dans ces tranches d'âge.

d) Contre-indications

(voir section IV.3.2.1.b).

e) Mises en garde et précautions d'emploi

(voir section IV.3.2.1.c).

f) Interactions médicamenteuses

Le propranolol augmente l'exposition au zolmitriptan (Cmax augmentée de 37% et aire sous la courbe [ASC], augmentée de 56%) probablement par réduction du flux sanguin hépatique et diminution de métabolisme hépatique du zolmitriptan, (voir section IV.3.2.1.d).

g) Pharmacovigilance

Les essais cliniques montrent que le zolmitriptan est en général **bien toléré**, (voir section IV.3.2.1.e).

h) Posologie et mode d'administration

(voir section IV.3.2.1.f).

i) Essais cliniques

(Spencer et al, 1999 ; Rapoport et al, 1997 ; Solomon et al, 1997 et le dossier d'information scientifique concernant ZOMIG[®] fourni par AstraZeneca).

- Le zolmitriptan a un **début d'action rapide** : dans un essai mené en double-aveugle contre placebo, les patients sous zolmitriptan ont un taux de réponse des céphalées significatif. Ils obtiennent une réduction de l'intensité de leur céphalée après 45 minutes et pendant au moins 4 heures.
- Le taux de **réponse sur la céphalée à 2 heures** pour les doses recommandées de zolmitriptan (2,5 et 5 mg) est significativement plus élevé (59 à 67%) qu'avec le placebo (15 à 36%).
- Les taux de **disparition totale de la céphalée à 2 et 4 heures** et le taux de **réponse complète** sont significativement plus importants avec ZOMIG[®] 2,5 mg que sous placebo.

| Critères d'efficacité | ZOMIG [®] | Placebo | Significativité |
|--|--------------------|---------|-----------------|
| Disparition complète de la céphalée à 2 heures | 22-27% | 7-10% | $p \leq 0,01$ |
| Disparition complète de la céphalée à 4 heures | 38-45% | 11-13% | $p \leq 0,001$ |
| Réponse complète au traitement | 40-47% | 17-24% | $p \leq 0,001$ |

Figure 24 : Critères d'efficacité du zolmitriptan (2,5 mg)

- Les **symptômes non céphalalgiques associés à la migraine** (nausées, photophobie et phonophobie) sont nettement améliorés sous ZOMIG[®] 2,5 mg par rapport au placebo : diminutions moyennes des nausées, de la photophobie, de la phonophobie de 20%, 39%, 39% (sous zolmitriptan) contre 12%, 20% et 18% (sous placebo) respectivement.
- Sous ZOMIG[®] 2,5 mg, 63 à 66% des patients ont fait état d'une amélioration de leur capacité à effectuer **les activités normales**, contre seulement 28 à 38% sous placebo.
- Un **soulagement significatif** de la crise de migraine a été rapporté plus souvent par les patients traités par ZOMIG[®] 2,5 mg que par ceux ayant reçu le placebo.
- Lors des études, les patients sous ZOMIG[®] 2,5 mg ont eu moins fréquemment recours à un **traitement de complément** (41 à 43%) que les patients sous placebo (65 à 67%).
- Le taux de **réurrence de la céphalée** a été constamment plus faible chez les patients ayant montré une réponse initiale au traitement par ZOMIG[®] 2,5 mg que chez les patients ayant répondu initialement au placebo.
- Les **gains thérapeutiques** obtenus sous ZOMIG[®] lors d'une méta-analyse, sont fournis dans le tableau ci-après.

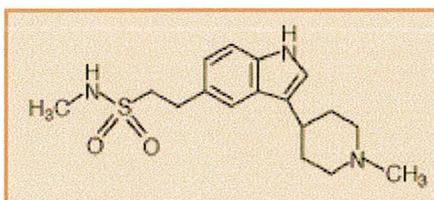
| Critères d'efficacité | Dose | Gain thérapeutique |
|--|--------|--------------------|
| Réponse sur la céphalée à 2 heures | 2,5 mg | 34% |
| | 5 mg | 37% |
| Disparition totale de la céphalée à 2 heures | 2,5 mg | 19% |
| | 5 mg | 28 % |

Figure 25 : Gains thérapeutiques du zolmitriptan (2,5 et 5 mg), (Goadsby, 1998)

- Le zolmitriptan est aussi efficace sur les céphalées lorsque la migraine est présente au réveil (taux de réponse : 62 à 65%) que lorsque la migraine apparaît pendant les heures de veille (59 à 68%). Le zolmitriptan a également fait ses preuves dans le traitement des migraines cataméniales et des migraines avec aura.

□ **Naratriptan**

a) Structure



b) Spécialités et présentation

- NARAMIG[®] 2,5 mg comprimé pelliculé

c) Pharmacocinétique

(Gunasekara et Wiseman, 1997).

Absorption

La C_{max} obtenue après administration orale (de doses de 2,5 à 10 mg) est de 12,6 à 46,1 µg/L. Le T_{max} est de 1,5 à 2 heures et est indépendant de la dose et du sexe. Le

naratriptan a une biodisponibilité par voie orale qui varie de **54 à 85%**. Elle est généralement plus élevée chez les femmes (74%) que chez les hommes (63%).

Distribution

Le volume de distribution du naratriptan est d'environ 200 litres.

Métabolisation

Le naratriptan est métabolisé par des isoenzymes du cytochrome P450 en de nombreux métabolites inactifs.

Elimination

Le naratriptan est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée (50%) ou sous forme de métabolites (30%). La demi-vie plasmatique est de 6 heures en moyenne chez les hommes comme chez les femmes.

Populations particulières

- ◆ **Insuffisance hépatique** : chez les insuffisants hépatiques, la C_{max} reste inchangée par contre les valeurs de l'ASC augmentent car la demi-vie est prolongée de 7,3 à 10,2 heures avec une clairance totale moyenne réduite de 32,4 à 23,0 l/h.
- ◆ **Insuffisance rénale** : chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale (clairance à de la créatinine de 15 à 75 ml/min), la clairance du naratriptan est diminuée du fait d'une augmentation de la demi-vie qui passe de 6 à 11 heures.
- ◆ **Enfants de moins de 18 ans et sujets âgés de plus de 65 ans** : les données restent insuffisantes, ce pourquoi l'utilisation du naratriptan n'est pas recommandée dans ces tranches d'âge.

d) Contre-indications

(voir section IV.3.2.1.b).

e) Mises en garde et précautions d'emploi

(voir section IV.3.2.1.c).

f) Interactions médicamenteuses

(voir section IV.3.2.1.d).

g) Pharmacovigilance

Dans les essais comparatifs, l'incidence des effets indésirables est similaire à celle observée sous placebo pour des doses de naratriptan ne dépassant pas 2,5 mg. Elle est plus élevée pour des doses supérieures de naratriptan (5 à 10 mg), (voir section IV.3.2.1.e).

h) Posologie et mode d'administration

(voir section IV.3.2.1.f).

i) Essais cliniques

(Klassen et al, 1997 ; Mathew et al, 1997 ; Tfelt-Hansen et al, 2000a).

- Le naratriptan a un **début d'action rapide**. L'effet du naratriptan apparaît 30 minutes à peine après son administration. Dans un essai mené en double-aveugle *contre* placebo, les patients sous naratriptan ont un taux de disparition des céphalées à 1 heure significatif.
- Le taux de **réponse sur la céphalée à 4 heures** pour le naratriptan 2,5 mg (dose recommandée) est significativement plus élevé (60 à 68%) par rapport au le placebo (33 à 34%). Une plus grande proportion de patients sous NARAMIG[®] 2,5 mg a eu un soulagement de la céphalée persistant dans les 8, 12 et 24 heures suivant la prise (par rapport au placebo) sans avoir recours à une autre dose ou à un autre traitement (p<0,05).
- Le taux de **disparition totale de la céphalée à 4 heures** est significativement plus important avec NARAMIG[®] 2,5 mg (33 à 45%) que sous placebo (15 à 20%).
- Les **symptômes non céphalalgiques associés à la migraine** (nausées, photophobie et phonophobie, gêne fonctionnelle) sont nettement améliorés sous NARAMIG[®] 2,5 mg par rapport au placebo à **2 et 4 heures** après la prise : diminutions moyennes des nausées, de la photophobie, de la phonophobie de 40%, 42%, 45% (sous naratriptan) contre 24%, 20% et 22% (sous placebo) respectivement.

- Un **soulagement significatif** de la crise de migraine (4 heures après la prise) a été rapporté plus souvent par les patients traités par NARAMIG[®] 2,5 mg (59 à 67%) que par ceux ayant reçu le placebo (34 à 36%).
- Les patients sous NARAMIG[®] 2,5 mg ont eu moins souvent recours à un **traitement de complément** (26%) que les patients sous placebo (52%), $p < 0,001$.
- Le taux de **réurrence de la céphalée** (après une réponse initiale à 4 heures) était de 27 à 28% chez les patients sous NARAMIG[®] 2,5 mg et de 36 à 38% chez les patients ayant répondu initialement au placebo.
- L'**incidence globale des effets indésirables** après traitement par NARAMIG[®] 2,5 mg n'est pas significativement différente de l'incidence après traitement par placebo (≈ 31 à 34 %).
- Les **gains thérapeutiques** obtenus sous NARAMIG[®].

| Critères d'efficacité | Gain thérapeutique |
|--|--------------------|
| Réponse sur la céphalée à 2 heures | 22% |
| Recours à un traitement de complément (à 4 heures) | 33% |

Figure 26 : Gains thérapeutiques du naratriptan (2,5 mg), (Tfelt-Hansen et al, 2000a)

3°) Futurs triptans

Depuis l'arrivée du sumatriptan, plusieurs nouveaux agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D} ont été développés ces dernières années. Ces développements sont motivés par l'espoir d'améliorer les propriétés pharmacologiques par rapport au sumatriptan : **améliorer la biodisponibilité orale, raccourcir le Tmax, augmenter la demi-vie.**

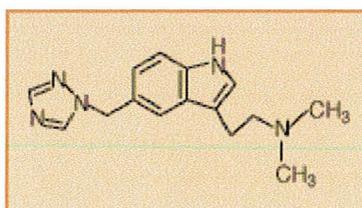
L'augmentation de la demi-vie pourrait théoriquement prévenir les récurrences. Cependant, il est préférable d'administrer des médicaments avec une demi-vie relativement courte et d'avoir recours à une seconde prise, lorsque ceux-ci ont une composante vasoconstrictrice. Ainsi, la vasoconstriction et les risques associés sont minimisés (*Hargreaves, 2000*).

Il est également possible d'améliorer leur action au niveau du noyau spinal caudal de la 5^{ème} paire de nerfs crâniens en **augmentant leur lipophilie** (meilleur passage de la barrière hématoencéphalique).

□ **Rizatriptan**

Il s'agit également d'un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D}, déjà commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de spécialité MAXALT[®].

a) Structure



b) Pharmacodynamie

Principales différences avec le sumatriptan :

In vitro, à dose suprathérapeutique, le rizatriptan entraîne une contraction des artères crâniennes supérieure à celle provoquée par le sumatriptan.

De plus, la vasoconstriction observée au niveau des artères coronaires humaines est inférieure à celle observée avec le sumatriptan, (Dooley et Faulds, 1999).

c) Pharmacocinétique

(Dooley et Faulds, 1999 ; Goadsby et Hargreaves, 2000 ; Hargreaves, 2000 ; Vyas et al, 2000).

Absorption

L'**absorption est de 90%** mais l'effet de premier passage hépatique est important. Ainsi, la **biodisponibilité est de 45%**, soit 3 fois plus importante que le sumatriptan. Or, plus la biodisponibilité est importante, moins il existe des variations inter-individuelles. Une diminution de la variabilité d'activité pourra donc peut-être se faire percevoir.

Après une dose unique de 10 mg, dose recommandée : le T_{max} est de 1,3 heures et la **demi-vie de 2 à 2,5 heures** équivalente au sumatriptan. La **liaison aux protéines** plasmatiques est faible (**14%**).

La présence d'aliments ne modifie pas significativement la C_{max} ou la demi-vie mais le T_{max} est augmenté à 2,9 heures. Lors de la prise de multiples doses de rizatriptan, les valeurs de l'absorption (C_{max} ; T_{max} ; ASC) sont augmentées mais aucune variation des paramètres d'élimination n'est présente. Ainsi, l'accumulation n'est pas suspectée.

Métabolisation

Le médicament est principalement métabolisé par l'enzyme MAO-A pour donner un métabolite principal (51%), inactif (acide triazolométhyl-indole 3 acétique).

Un métabolite minoritaire (12%) à activité similaire à la molécule-mère est également formé (N(10)monodesméthyl-rizatriptan).

Elimination

La clairance rénale est de 390 ml/min. La principale voie d'élimination du xénobiotique est biliaire. En effet, la clairance rénale du rizatriptan représente seulement 25% de la clairance plasmatique. L'élimination rénale se fait par sécrétion active au niveau des tubules rénaux, avec 14% de la forme éliminée sous forme intacte.

d) Contre-indications et précautions d'emploi

Elles sont équivalentes à celles connues pour le sumatriptan, (*voir section IV.3.2.1.b*).

e) Interactions médicamenteuses

Le rizatriptan est métabolisé par la MAO- A. Ainsi il est contre-indiqué avec les IMAO.

Une précaution d'emploi entre le propranolol et le rizatriptan est également indiquée : une diminution de la dose à 5 mg doit être faite en cas de traitement concomitant. En effet un métabolite du propranolol peut entraîner une augmentation de 60% de la Cmax du rizatriptan (*Hargreaves, 2000*).

En cas de traitement concomitant par les ISRS, une observation des patients est recommandée.

f) Pharmacovigilance

(*voir section IV.3.2.1.e*).

g) Posologie et mode d'administration

Aux Etats-Unis, la dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg avec reprise d'une dose toutes les deux heures sans dépasser 30 mg/j.

Chez les personnes âgées de moins de 65 ans, il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie ; chez l'enfant et la femme allaitante, il n'y a pas d'indication. Chez la femme

enceinte, le rapport bénéfice/risque doit être évalué, sachant que l'utilisation n'a pas été établie.

h) Essais cliniques

(Dooley et Faulds, 1999 ; Goadsby, 2000 ; Tfelt-Hansen et al, 2000a).

Le rizatriptan possède **une action rapide** : 1 heure après la prise, 79% des patients ressentent une diminution de la céphalée.

La disparition de la céphalée à 2 heures est significativement plus importante après administration de rizatriptan 5 ou 10 mg (25 à 44%) qu'après placebo (7 à 10%), $p < 0,05$.

L'**efficacité** du rizatriptan est **constante lors de multiples crises** : sur 4 crises au moins, 75 à 80% des patients ont répondu en 2 heures après une dose de 10 mg de rizatriptan.

Les patients sous rizatriptan 5 ou 10mg ont eu moins souvent recours à un **traitement de complément** (15 à 64%) que les patients sous placebo (32 à 76%). Le rizatriptan à la dose de 10 mg est d'ailleurs plus efficace (60%) que la dose de 5 mg (64%) sur ce paramètre.

La récurrence, point important pour les personnes migraineuses, est présente pour 1/3 des patients. Le rizatriptan à la dose de 10 mg apparaît supérieur au placebo dans le traitement de la récurrence avec un gain thérapeutique de 38 % ($p < 0,05$) après 2 heures alors que le rizatriptan à la dose de 5 mg n'est significativement pas supérieur.

Les **gains thérapeutiques** obtenus sous rizatriptan 10mg sont fournis dans le tableau ci-après.

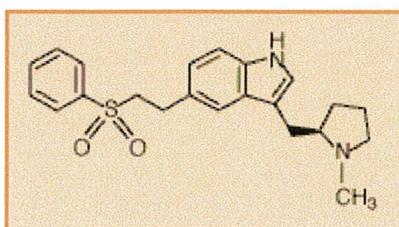
| Dose de rizatriptan | Gain thérapeutique moyen à 2 heures par rapport au placebo | Temps nécessaire pour une efficacité supérieure au placebo | % d'effets indésirables supplémentaires par rapport au placebo |
|--------------------------|--|--|--|
| 10 mg | 37 % ; $p < 0,05$ | 30 ^{ème} minute | 8% ; $p < 0,05$ |
| 5 mg (si propranolol) | 28% ; $p < 0,05$ | 30 ^{ème} minute | 8% ; $p < 0,05$ |

Figure 27 : Critères d'efficacité du rizatriptan (5 et 10 mg),
(Tfelt-Hansen et al, 2000a)

□ **Elétriptan**

Il s'agit d'un nouvel agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B/1D} avec des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques améliorées par rapport au sumatriptan. Il n'est pas commercialisé actuellement (*Bardley-Elliot et Noble, 1999*).

a) Structure



b) Pharmacodynamie

L'affinité pour les récepteurs 5-HT_{1B/1D} est de 4 à 8 fois supérieure au sumatriptan avec une vasoconstriction inférieure sur les artères coronaires.

Une affinité pour le récepteur 5-HT_{1F}, localisé dans le ganglion trigéminal et dans les vaisseaux sanguins cérébraux, lui est également attribuée.

L'élétriptan possède également une affinité faible pour les récepteurs 5-HT_{1A/1E} et 5-HT₇.

c) Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption est rapide avec un **Tmax de 1,5 heures** chez les volontaires sains. La molécule est plus lipophile que le sumatriptan d'où une absorption plus rapide et une **biodisponibilité de 50%**. La valeur de la Cmax pour une dose de 40 mg est proche de 100 µg/l. Par contre lors d'une crise de migraine, l'absorption est diminuée avec une valeur de la Cmax de 46 µg/l et un Tmax de 2,8 heures.

Il existe un passage dans le lait maternel pendant les 24 heures qui suivent l'administration d'élétriptan. Le pic de concentration dans le lait maternel a lieu 25 minutes après le pic plasmatique, soit un Tmax de 2,9 heures.

Distribution

Le volume de distribution est de 2,5 l/kg.

Métabolisation

Le cytochrome P450 sous unité 3A4 a été identifié comme la principale voie de métabolisation. Ceci aboutit à la formation d'un métabolite possédant une activité similaire à l'élétriptan mais dont les valeurs de l'ASC sont 6 fois plus faibles que celles de la molécule-mère.

Elimination

La demi-vie est indépendante de la dose, variant entre 3,6 et 5,5 heures chez les volontaires sains. L'élimination sous forme rénale inchangée est de 9%.

Populations particulières

- ◆ **Insuffisance hépatique** : la valeur de la demi-vie est significativement augmentée, associée à une augmentation de l'ASC de 35%.
- ◆ **Insuffisance rénale** : la valeur de la demi-vie est également augmentée, associée à une diminution de l'élimination rénale. Cependant la Cmax moyenne n'est pas modifiée.

d) Interactions médicamenteuses

(Burkiewicz et al, 2000).

En cas de traitement concomitant avec le propranolol, l'ASC et de la demi-vie sont légèrement augmentées contrairement aux valeurs de la Cmax et du Tmax qui restent inchangées. Ainsi, une adaptation posologique n'est pas nécessaire.

L'élétriptan est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Ainsi, les médicaments ayant un effet inhibiteur ou inducteur sur cet enzyme sont susceptibles de modifier la clairance de l'élétriptan. Il faudra être prudent en cas d'administration concomitante.

Les autres interactions médicamenteuses sont similaires au sumatriptan, (voir section IV.3.2.1.d.).

e) Pharmacovigilance

(voir section IV.3.2.1.e.).

f) Essais cliniques

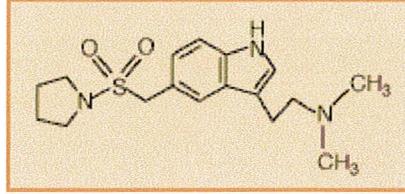
(Tfelt-Hansen et al, 2000a).

Jusqu'à présent, très peu de données ont été publiées sur l'élétriptan.

- Le **gain thérapeutique moyen**, évalué grâce à 4 essais contrôlés contre placebo, obtenu 2 heures après administration d'une dose de 80 mg et 40 mg est respectivement de 42 et 37% ($p < 0,05$).
- Dès la **30^{ème} minute**, les doses de 40 et 80 mg sont significativement supérieures au placebo sur le critère de soulagement de la céphalée ($p < 0,01$).
- Les **effets indésirables** rapportés ont une fréquence de 50, 42 et 31 % chez les patients traités respectivement par élétriptan 80, 40 mg et placebo. La fatigue représente l'effet indésirable ayant la plus grande incidence : elle survient chez 5% des patients traités par une dose de 40 mg et 10% avec une dose de 80 mg.

□ Almotriptan

a) Structure



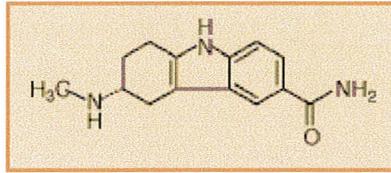
b) Essais cliniques

(Gras et al, 2000 ; Spierings et al, 2001; Tfelt-Hansen et al, 2000a).

- Actuellement, peu de données ont été publiées sur cette molécule. Dès la 30^{ème} minute, l'almotriptan à la dose de 12,5 mg a une efficacité supérieure au placebo sur le soulagement de la céphalée.
- L'incidence des **effets indésirables** est similaire à celle du placebo après administration d'une dose de 12,5 mg mais elle est supérieure sous almotriptan 25 mg.
- Le taux de **réurrence** est estimé à 15%.
- Une méta-analyse portant sur des essais contre placebo a déterminé un gain **thérapeutique** moyen avec l'almotriptan 12,5 mg (26%) et 25 mg (24%).
- Récemment la tolérance et l'efficacité de l'almotriptan 12,5 mg ont été comparées à celles du sumatriptan 50 mg. Les résultats sont comparables pour ces deux critères.

□ Frovatriptan

a) Structure



b) Essais cliniques

Seulement 2 essais contrôlés contre placebo sont disponibles à ce jour sous forme de résumés, (*Tfelt-Hansen et al, 2000a*).

- Le **gain thérapeutique** moyen est de 16% après 2 heures pour une dose de 2,5 mg. Des doses supérieures (jusqu'à 40 mg) ne sont pas plus efficaces.
- Le taux de **réurrence** est estimé de 11 à 14% pour une dose de 2,5 mg mais les essais comparatifs manquent.
- Au niveau des paramètres pharmacocinétiques, il faut retenir une biodisponibilité par voie orale de 75%.

4°) Comparaisons des triptans entre eux

a) Pharmacocinétique

| | SU 100 mg | ZO 2,5 mg | NA 2,5 mg | RI 10 mg | EL 80 mg | AL 12,5 mg | FR 2,5 mg |
|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|
| Cmax (ng/ml) | 54 | 3,3-3,8 | 12,6 | 19,8 | 246 | 49,5 | 4,2-7,0 |
| Tmax (h) | 1,5 | 1,5 | 2 | 1 | 1,4 | 2,5 | 3 |
| Demi-vie plasmatique (h) | 2 | 2,3-2,6 | 5,5 | 2 | 6,3 | 3,1 | 25,7 |
| Biodisponibilité (%) | 14 | 39 | 74 | 40 | 50 | 80 | 29,6 |
| Pénétration du SNC | ± | ++ | ++ | ++ | +++ | ? | ? |

SNC = système nerveux central

AL = almotriptan, EL = élétriptan, FR = frovatriptan, NA = naratriptan,

RI = rizatriptan, SU = sumatriptan, ZO = zolmitriptan

Figure 28 : Pharmacocinétique comparée des formes orales de triptans, (Schoenen, 1999 ; Tfelt-Hansen et al, 2000a)

- Le Tmax est raccourci pour le rizatriptan et l'élétriptan par rapport à celui du sumatriptan alors qu'il est identique ou allongé pour les autres triptans.
- Les demi-vies des triptans de 2^{ème} génération sont approximativement comparables à celle du sumatriptan pour le zolmitriptan, le rizatriptan et l'almotriptan. Par contre elles sont plus longues pour le naratriptan, l'élétriptan et le frovatriptan.
- La biodisponibilité des triptans de 2^{ème} génération est plus élevée que celle du sumatriptan surtout pour le naratriptan et l'almotriptan.
- La pénétration du SNC est généralement plus élevée avec ces nouveaux triptans et particulièrement avec l'élétriptan. Ceci pourrait s'expliquer par une augmentation de leur lipophilie.

b) Essais cliniques

Zolmitriptan/Sumatriptan

▪ Le zolmitriptan 5 mg a une efficacité et une tolérance similaires au sumatriptan 100 mg mais il est plus efficace que le sumatriptan utilisé à des doses inférieures (25 et 50 mg). D'autres études comparatives (aux doses optimales) doivent être menées pour établir l'efficacité relative de ces triptans, (*Geraud et al, 2000 ; Spencer et al, 1999*).

Naratriptan/Sumatriptan

▪ Le naratriptan (1 à 10 mg) a été comparé au sumatriptan (100 mg) dans un essai multicentrique, randomisé, en double-aveugle contrôlé *versus* placebo. Le soulagement des céphalées à 4 heures a été obtenu chez 80% des patients sous sumatriptan 100 mg, naratriptan 7,5 mg et 10 mg ; par contre, il a été plus faible sous naratriptan 1 mg, 2,5 mg et 5 mg (64%) et sous placebo (39%). Le succès du traitement sur 24 heures a été plus fréquemment rencontré sous naratriptan 2,5 à 10 mg que sous sumatriptan . L'incidence des effets indésirables était similaire dans les groupes placebo, naratriptan 1 et 2,5 mg alors qu'elle était plus élevée chez les patients recevant du sumatriptan ou un dosage plus élevé de naratriptan. Il en ressort que le naratriptan aux doses de 1 et 2,5 mg présente le meilleur profil efficacité/tolérance, (*Dahlöf et al, 1997*).

▪ Par contre, dans une étude croisée effectuée en double-aveugle entre le naratriptan 2,5 mg et le sumatriptan 100 mg, aucune différence significative (39% contre 34%) n'a pu être mise en évidence en termes d'efficacité sur 24 heures. Le taux de récurrence de même que l'incidence des effets indésirables ont été plus élevés, (*Gunasekara et Wiseman, 1997*).

Naratriptan/Zolmitriptan

Une seule étude a comparé le zolmitriptan et le naratriptan mais elle n'a pas été terminée. Aucune analyse statistique n'a été entreprise, de plus les critères principaux d'efficacité (taux de réponse des céphalées, et taux de soulagement total des céphalées à 2 heures...) n'ont pas été pris en compte ce qui rend l'interprétation des résultats incertaine, (*Spencer et al, 1999*).

Rizatriptan/Sumatriptan

La comparaison de ces deux molécules, (*Telf-Hansen et Ryan, 2000*) a permis de donner les conclusions suivantes :

- Le rizatriptan à la dose de 10 mg possède une plus grande rapidité d'action que le sumatriptan à la dose de 50 mg et 100 mg. Cette différence s'explique probablement par la différence de cinétique des deux produits.
- Ajouté à ceci, le rizatriptan permet de soulager un plus grand nombre de patients que le sumatriptan après 2 heures. En effet, après administration de 10 mg de rizatriptan, les patients ont de 14 à 21% plus de chances d'obtenir un soulagement au bout de 2 heures qu'après administration d'une dose de 50 ou 100 mg de sumatriptan.
- Une analyse postérieure des résultats suggère qu'il y a 29% en plus de patients susceptibles d'obtenir une disparition de la céphalée au bout de 2 heures avec le rizatriptan 10 mg par rapport au sumatriptan 100mg, (*Telf-Hansen et al, 2000a*).
- L'incidence des effets indésirables est équivalente pour le rizatriptan (5 et 10 mg) et le sumatriptan (25 et 50 mg), mais est significativement inférieure à celle du sumatriptan 100 mg. La douleur à la poitrine est significativement moins rapportée avec le rizatriptan 5 mg par rapport au sumatriptan 100 mg, mais équivalente avec le rizatriptan 10 mg. Dans les deux cas, il n'y a pas de modification significative des paramètres de l'ECG et de la pression sanguine.

- L'incidence de la récurrence est similaire après administration de l'un ou de l'autre des deux médicaments.

Rizatriptan/Zolmitriptan

- Un seul essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, permet à ce jour de comparer l'efficacité de ces deux médicaments. Les résultats indiquent un soulagement plus rapide et une disparition de la céphalée à 2 heures plus importante avec le rizatriptan 10 mg (43%) qu'avec le zolmitriptan 2,5 mg (35%), (*Saper, 2000*).

Rizatriptan/Naratriptan

- Les comparaisons entre les triptans ont mis en évidence une plus grande rapidité d'action au niveau du soulagement de la céphalée ainsi que sur la disparition de celle-ci pour une dose de rizatriptan 10 mg par rapport à une prise de 2,5 mg de naratriptan.
- Cependant, le naratriptan entraîne moins de récurrence que le rizatriptan, ce qui est un point important pour les patients migraineux, (*Teflt-Hansen et al, 2000a*).

Elétriptan/Sumatriptan

- L'élétriptan à la dose de 80 mg possède une efficacité supérieure au sumatriptan 100, 50 et 25 mg ($p < 0.01$) en ce qui concerne la disparition de la céphalée à 2 heures. A 2 heures, le soulagement de la céphalée est significativement supérieur pour l'élétriptan 80 mg (55%) par rapport au sumatriptan 100 mg (77%), (*Goadsby et al, 2000*).
- En ce qui concerne la dose de 40 mg, les résultats indiquent une efficacité comparable au sumatriptan 100 mg, mais à ce dosage l'efficacité est inférieure au sumatriptan 25 ou 50mg. Le pourcentage d'effets indésirables à la dose de 80 mg est comparable au groupe recevant du sumatriptan 100 mg, (*Teflt-Hansen et al, 2000a*).

| Triptans (comprimés) | PL | SU 50 mg | SU 100 mg | ZO 2,5 mg | NA 2,5 mg | RI 10 mg | EL 80 mg | AL 12,5 mg |
|--|-------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|------------|
| Début d'action (minutes) | | 30 | 30 | 45 | 30 | 60 | 30 | 30 |
| Gain thérapeutique à 2 heures (%) ^a | | 29 | 32 | 32 | 22 | 37 | 42 | 26 |
| Disparition de la céphalée ^b à 2 heures (%) | 3-13 | 32 | 30 | 25 | 21 | 40 | 37 | |
| Récurrence des céphalées ^c (%) | 26-36 | 34 | 28 | 29 | 27 | 35 | 18 | 15 |
| Incidence des effets indésirables | 24 | 35 | 40 | 43 | 33 | 42 | 50 | 21 |

AL = almotriptan, EL = élétriptan, NA = naratriptan, PL = placebo, RI = rizatriptan, SU = sumatriptan, ZO = zolmitriptan

- ^a différence d'efficacité entre la molécule active et le placebo (exprimée en pourcentage) en termes de soulagement de la céphalée à 2 heures
- ^b diminution de l'intensité de la céphalée de sévère ou modérée à nulle
- ^c pourcentage de patients qui, après une amélioration initiale, ont une augmentation de l'intensité de leur céphalée jusqu'à un niveau sévère ou modéré dans un intervalle de 24 heures

Figure 29 : Critères d'efficacité des différents triptans, (Tfelt-Hansen et al, 2000a)

- Le **début d'action** est plus long pour le zolmitriptan et le rizatriptan que pour les autres triptans.
- Le **gain thérapeutique** et la **disparition de la céphalée à 2 heures** obtenus avec l'élétriptan 80 mg et le rizatriptan 10 mg sont supérieurs à ceux obtenus avec le sumatriptan. Les autres triptans sont pratiquement équivalents au sumatriptan sur ces critères, excepté le naratriptan 2,5 mg qui est inférieur.
- La **récurrence des céphalées** apparaît inférieure pour l'élétriptan et l'almotriptan mais similaire pour les autres triptans par comparaison au sumatriptan.

- L'incidence des effets indésirables est inférieure pour le naratriptan 2,5 mg et l'almotriptan 12,5 mg par rapport à celle du sumatriptan 100 mg. Cependant, peu de données sont actuellement disponibles pour l'almotriptan.

5°) Comparaisons des triptans aux autres traitements

(Tfelt-Hansen et al, 2000a).

Utilisation du sumatriptan par voie orale

- Le sumatriptan 100 mg est supérieur au traitement par caféine et ergotamine, sur le critère de la rapidité d'action mais son taux de récurrence dans les 48 heures est plus élevé (41% contre 30%).
- Le sumatriptan n'est pas significativement supérieur à l'aspirine (900 mg) associée au métoclopramide (10 mg) en termes de soulagement initial de la douleur à 2 heures mais lui est supérieur pour le traitement des crises suivantes.
- Une forte concentration en aspirine sous forme de sels solubles (acétylsalicylate de lysine 1620 mg équivalent à 900 mg d'aspirine) associée à 10 mg de métoclopramide donne une efficacité équivalente à celle du sumatriptan 100 mg, sur le paramètre soulagement de la céphalée à 2 heures.
- L'efficacité du sumatriptan a également été comparée au diclofénac de potassium (50 mg et 100 mg) ainsi qu'à l'acide tolfénamique. Cependant la mesure du soulagement de la céphalée au bout de 2 heures a été évaluée au moyen d'une échelle visuelle, ce qui rend les résultats difficilement interprétables par rapport à ceux des autres essais. Apparemment, une forme rapidement soluble de l'acide tolfénamique administrée à la dose de 200 mg plus 200 mg, est comparable au sumatriptan 100 mg.

Utilisation du sumatriptan par voie sous-cutanée

- Par cette voie, le sumatriptan (6 mg) a une efficacité supérieure à celle de la **DHE en spray** nasal et ce, dès la 15^{ème} minute. La récurrence est cependant moins fréquente avec la DHE (17%) qu'avec le sumatriptan (31%).
- Par rapport à la **DHE en sous cutanée**, le sumatriptan possède une efficacité supérieure pendant les deux premières heures mais ensuite les deux traitements ont une efficacité similaire. La récurrence est significativement moins importante avec la DHE en sous-cutanée qu'avec le sumatriptan.
- Enfin, le sumatriptan est plus efficace que le traitement par **voie intraveineuse d'acétylsalicylate de lysine** (1800 mg correspondant à 1000 mg d'aspirine).

Utilisation du sumatriptan par voie intra nasale

- Par cette voie, le sumatriptan reste supérieur à la **DHE en spray** de la 45^{ème} minute à la 120^{ème} minute après administration mais les récurrences sont moins nombreuses avec la DHE.

Ainsi, il ressort que, quelque soit la voie d'administration, le pourcentage de récurrences est inférieur avec les dérivés de l'ergot de seigle qu'avec le sumatriptan. Cet effet est probablement lié à un effet vasculaire durable des dérivés ergotés.

IV.3.3. Autres traitements

▫ Alniditan

L'alniditan est un nouvel agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D}. Il appartient à une classe chimique différente de celle des triptans et des dérivés ergotés.

Une étude randomisée, en double aveugle contrôlée *versus* placebo, a mis en évidence l'efficacité de l'alniditan administré par voie sous-cutanée. La céphalée était faible ou absente 2 heures après l'injection chez 82 et 83 % des patients recevant respectivement 1,2 et 1,4 mg d'alniditan (contre 39 % pour le groupe placebo). Le délai d'action était d'autant plus bref que la dose d'alniditan était élevée et la réduction du taux de récurrence de la céphalée était dose-dépendante. L'alniditan a également montré une supériorité par rapport au placebo en termes de réduction des symptômes associés et d'amélioration de la gêne fonctionnelle, (*Goldstein et al, 1996*).

Une étude récente également randomisée en double aveugle et contrôlée *versus* placebo a comparé l'efficacité et la tolérance de l'alniditan (1,4 et 1,8 mg) et du sumatriptan (6 mg) par voie sous-cutanée. Le sumatriptan s'est avéré significativement supérieur à l'alniditan (1,4 mg) sur les critères de soulagement et de disparition de la céphalée à 2 heures. Les effets indésirables sont dose-dépendants sous alniditan, la dose de 1,4 mg ayant une tolérance similaire à celle du sumatriptan 6 mg, (*Diener et al, 2001c*).

| Critères d'efficacité (%) | Placebo | AL 1,4 mg | AL 1,8 mg | SU 6 mg |
|---------------------------------------|---------|-----------|-----------|---------|
| Disparition de la céphalée à 2 heures | 14,1 | 56,3 | 61,7 | 65,9 |
| Soulagement de la céphalée à 2 heures | 37,8 | 80,9 | 85,1 | 87,1 |
| Récurrence de la céphalée | 37,3 | 34,8 | 29,2 | 39,1 |
| Incidence des effets indésirables | 39,5 | 69,3 | 64,5* | 66,2 |

* Ce pourcentage est amoindri par le nombre important de patients ayant quitté l'étude pour cause d'effets indésirables sévères

AL = alniditan, SU = sumatriptan

Figure 30 : Critères d'efficacité de l'alniditan

▣ Sulfate de magnésium

Un essai sur un échantillon de taille réduite, randomisé en simple aveugle et contrôlé *versus* placebo a été réalisé chez des patients souffrant de crises de migraine d'intensité modérée à sévère. Cette étude récente montre que l'administration intraveineuse de 1 g de sulfate de magnésium est efficace dans le traitement des crises de migraine avec une bonne tolérance.

Le sulfate de magnésium pourrait donc jouer un rôle dans la prise en charge de la migraine mais ses effets doivent d'abord être examinés dans des études à plus grande échelle, (Demirkaya *et al*, 2001).

▣ Lidocaïne

L'instillation intranasale de 4% de XYLOCAÏNE® pourrait être utile dans le traitement de certaines crises migraineuses surtout en raison de sa rapidité d'action : 41 % de répondeurs à 5 minutes et 55 % à 15 minutes comparés à 25 % et 21,4 % pour le placebo. Cependant son utilisation dans la pratique quotidienne n'est pas toujours facile (le patient doit s'allonger). De plus, le risque de rechute dans l'heure qui suit est comparable que le patient soit traité ou non, (Maizels *et al*, 1996).

IV.4 Les traitements adjuvants

(Expertise collective INSERM, 1998).

□ **Caféine (1,3,7 triméthylxanthine)**

Le tartrate d'ergotamine est systématiquement associé à la caféine, laquelle accélère et augmente son absorption intestinale (ex. GYNERGENE CAFEINE[®]). La caféine est également présente dans d'autres spécialités utilisées dans le traitement de la crise de migraine à savoir LAMALINE[®] ou OPTALIDON[®]. Elle pourrait avoir une action antimigraineuse propre à condition de ne pas être consommée à forte dose. Elle peut être responsable de céphalées si la dose absorbée dépasse les 15 g par mois.

□ **Antiémétiques**

Le métoclopramide (PRIMPERAN[®]), la dompéridone (MOTILIUM[®]) et la métopimazine (VOGALENE[®]) sont utiles pour réduire les signes d'accompagnement comme les nausées et les vomissements. Le métoclopramide augmente de surcroît l'absorption digestive de l'ergotamine, de l'aspirine et du paracétamol.

□ **Anxiolytiques**

Les anxiolytiques sont utiles : ils atténuent l'anxiété et le stress contemporains à la crise et favorisent le sommeil qui peut être réparateur.

IV.5 Abus des traitements de la crise

La prévalence de la céphalée par abus médicamenteux est estimée de **0,5 à 1%** chez les migraineux, (*Lantéri-Minet, 2000*).

La prise répétée d'analgésiques par les patients migraineux conduit à **un cercle vicieux** entraînant un entretien de l'état céphalalgique : l'analgésique enrayer momentanément la céphalée, mais l'intervalle entre deux prises médicamenteuses se réduit de plus en plus aboutissant à une consommation quotidienne et excessive d'analgésiques. L'augmentation des migraines et le développement de CCQ, suite à une utilisation au long cours des agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D} et des autres traitements de crise sont bien connus.

Des données pharmaco-épidémiologiques attestent de la réalité d'un abus de triptans ; l'abus de sumatriptan concernerait 1 à 4% des utilisateurs de ce triptan. Cet abus concerne surtout les sujets ayant déjà présenté un abus à d'autres médicaments, (*Lantéri-Minet, 2000*).

Une étude a montré que les triptans de deuxième génération entraînent une céphalée d'origine médicamenteuse plus rapidement et à des doses plus faibles que le sumatriptan ou les dérivés de l'ergot de seigle, (*Limmroth et al, 1999*).

Dans une étude, 2% des patients ont rapporté une apparition ou une augmentation de leurs céphalées sous triptan. Ces symptômes sont généralement apparus chez les patients ayant des migraines de durée longue. Le mésusage des triptans est souvent associé à une co-morbidité psychologique comme la dépression, l'anxiété ou la tendance à la névrose. Les auteurs estiment que les patients qui ont tendance à avoir de multiples récurrences doivent être soumis à un traitement prophylactique plutôt que par l'administration répétée de triptan, (*Minton et Sawyer, 1999*).

Des recherches sont nécessaires pour savoir si cet effet indésirable est lié aux propriétés spécifiques de ces nouvelles molécules comme : une plus haute affinité pour les récepteurs 5HT₁, une forte activité intrinsèque sur le récepteur ou une augmentation des effets centraux de ces nouvelles molécules (avec le zolmitriptan en particulier), (*Minton et Sawyer, 1999*).



V – LES TRAITEMENTS
DE FOND

V. Les traitements de fond

L'apparition des triptans sur le marché n'a pas résolu le problème de la migraine au point de mettre les traitements de fond sur la touche. Même si les triptans parviennent à enrayer rapidement la crise, certaines lacunes demeurent, (*Le Jeunne, 2000*) :

- Des crises très fréquentes qui représentent un handicap dans la vie quotidienne.
- Des patients non répondeurs aux triptans.
- Une récurrences de crises après une efficacité transitoire.
- Les contre-indications et précautions d'emploi inhérentes à cette classe thérapeutique.
- Le développement d'une dépendance pharmacologique et l'induction de céphalées avec les triptans.
- L'altération de la qualité de vie des migraineux par la peur des récives de crises.
- L'installation d'un état de mal migraineux avec une résistance aux traitements de la crise.

V.1 Instauration d'un traitement de fond

Le traitement de fond de la migraine est un traitement prophylactique qui a comme objectif principal **la diminution de la fréquence des crises voire leur disparition**. En second lieu, il vise à réduire la sévérité et la durée des crises, à améliorer la réponse au traitement de crise, à diminuer la consommation d'antalgiques, à diminuer la sensibilité aux facteurs déclenchants de même qu'à réduire l'invalidité du patient migraineux et à améliorer sa qualité de vie, (*Massiou, 1998*).

Ce traitement n'est **pas proposé à tous les migraineux** du fait du caractère hétérogène de la migraine tant dans la fréquence et la durée des crises que sur leur retentissement fonctionnel sur la vie des patients (incapacité de travail, détérioration de la qualité de vie). Seulement **3 à 5% des migraineux** prennent un traitement de fond.

Un groupe de scientifiques américains a fait le point sur le sujet et a proposé des recommandations diagnostiques et thérapeutiques afin d'améliorer le soin et la satisfaction des patients migraineux, (*Ramadan et al, 2000*). Les traitements de fond étaient auparavant proposés aux patients qui avaient deux crises par mois ou plus, mais dorénavant d'autres paramètres entrent en ligne de compte :

- Des migraines récurrentes qui constituent un handicap au quotidien malgré la prise d'un traitement de crise.
- Des céphalées fréquentes.
- Des contre-indications, un échec ou un abus du traitement de la crise.
- Des effets indésirables imputables au traitement de la crise.
- Le coût des traitements de crise et de fond.
- Le souhait du patient.
- La présence de migraines particulières (migraine hémiplegique, migraine basilaire, migraine avec aura prolongée...).

V.2 Traitements médicamenteux

(voir *Annexe I*).

Contrairement au traitement de crise, il n'y a pas eu de progrès important dans la prophylaxie antimigraineuse depuis plusieurs années. Les études récentes mettent en avant la diminution des effets indésirables des nouveaux traitements par rapport aux traitements de fond classiques.

Les recommandations pour le traitement prophylactique spécifique de la migraine sont répertoriées dans les directives du « U.S. Headache Consortium » et résument les données sur les études cliniques menées sur les différents médicaments utilisés dans le traitement de fond de la migraine, (*Ramadan et al, 2000*).

V.2.1. α_2 -agonistes

▫ Clonidine (CATAPRESSAN[®])

- **Essais cliniques** : les essais de la clonidine (50 à 100 $\mu\text{g/j}$) contrôlés *versus* placebo sont tellement contradictoires que l'utilisation de la clonidine (agoniste α_2) n'est pas conseillée dans cette indication, (Brogden *et al*, 1975).

V.2.2. Anticonvulsivants

Les molécules GABAergiques (GABA = Gamma-AminoButyric Acid) semblent moduler les événements biochimiques et physiologiques impliqués dans la physiopathologie de la migraine. Ainsi le valproate, en augmentant la neurotransmission GABAergique inhibitrice peut supprimer la dépression corticale propagée qui est à la base de l'aura migraineuse. L'action des molécules GABAergiques pourrait s'expliquer par le relargage de neuropeptides vasoactifs (substance P, neurokinine A, CGRP) par les terminaisons nerveuses sensibles et par une suppression de l'activation du noyau caudal trigéminal, responsable de la modulation des signaux nociceptifs. Ceci suggère que le système GABA inhibiteur pourrait jouer un rôle important dans la suppression des événements associés à la migraine, (Leniger *et al*, 2000).

L'acide valproïque apparaît être une alternative possible aux traitements prophylactiques conventionnels quand ces derniers sont inefficaces ou contre-indiqués pour raisons médicales. D'autres anti-épileptiques (la vigabatrin ou SABRIL[®], la gabapentine ou NEURONTIN[®], le topiramate ou ÉPITOMAX[®], la tiagabine ou GABITRIL[®]) sont à l'étude et ont fait l'objet d'essais récents, ouverts. Ils pourraient être utiles dans les migraines rebelles aux traitements de fond mais leur efficacité reste à confirmer par la mise en place d'études en double aveugle contrôlées *versus* placebo et *versus* molécules de référence.

□ **Valproate de sodium DEPAKINE®**

- **Pharmacodynamie** : son mécanisme d'action dans la migraine semble impliquer une potentialisation du système GABAergique. L'acide valproïque pourrait réduire l'hyperexcitabilité neuronale centrale en activant l'acide glutamique décarboxylase responsable de la métabolisation de glutamate, un acide aminé exciteur. Il pourrait aussi provoquer une dilation des artères cérébrales par son action agoniste GABA, (*Shelton et Connelly, 1996*).

- **Essais cliniques** : plusieurs essais ont été menés pour attester l'efficacité du divalproate ou du valproate de sodium dans le traitement prophylactique de la migraine. Deux d'entre eux, contrôlés *versus* placebo, montrent que ces substances réduisent significativement la fréquence des crises migraineuses par rapport au placebo. Une étude plus récente montre que le valproate de sodium est plus efficace que le placebo mais non significativement différent du propranolol dans le traitement prophylactique de la migraine sans aura, (*Ramadan et al, 2000*).

- **Pharmacovigilance** : les études concluent à l'efficacité du valproate de sodium en termes de diminution de la fréquence des crises de migraine avec un bon profil de tolérance. Les effets indésirables les plus couramment rencontrés sont : nausées, vomissements, asthénie, somnolence. Mais d'autres sont à craindre : troubles hépatiques, tremblements, perte de cheveux.

- **Posologie et utilisation** : la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé en 1996 l'utilisation du valproate de sodium dans cette indication à la dose initiale de 250 mg/jour, pouvant être augmentée à 1000 mg/jour si nécessaire.

▫ **Gabapentine (NEURONTIN®)**

- **Pharmacodynamie** : la gabapentine est apparentée au GABA par sa structure. Plusieurs hypothèses concernant son mécanisme d'action tendent à expliquer son efficacité dans la migraine, (*Di Trapani et al, 2000*) :

* la gabapentine pourrait interagir avec le système sérotoninergique central réduisant l'activité des neurones sérotoninergiques du mésencéphale.

* la gabapentine pourrait bloquer le développement de l'inflammation neurogène en augmentant l'activité GABAergique périphérique par l'intermédiaire des récepteurs GABA_A.

* la gabapentine pourrait améliorer l'activité antinociceptive centrale en augmentant l'activité GABAergique centrale.

- **Essais cliniques** : plusieurs essais ont été réalisés pour démontrer l'efficacité de la gabapentine dans la migraine. Il ressort d'une étude randomisée, en double-aveugle contre placebo que la gabapentine (1200 mg/j) permet de réduire la fréquence des crises de migraine et l'utilisation de médicaments symptomatiques, (*Di Trapani et al, 2000*). Une étude effectuée sur un plus grand échantillon de migraineux (avec ou sans aura) et utilisant la gabapentine à une dose d'entretien plus élevée (2400 mg/jour) a abouti à la même conclusion, (*Mathew et al, 2001*).

- **Pharmacovigilance** : la gabapentine (1200 mg/j) a été bien tolérée et n'a entraîné aucune sortie de l'étude. Les effets indésirables (**somnolence**, **vertiges**, fatigue, tremblements et ataxie), généralement transitoires et d'intensité faible à modérée, n'ont été ressentis que par 27% des patients. A une posologie plus élevée (2400 mg/j), 13,3% des patients sous gabapentine ont arrêté l'étude pour cause d'effets indésirables (*contre 6,7%* des patients sous placebo).

- **Posologie et utilisation** : la posologie administrée dans les études publiées était de 1200 à 2400 mg/j avec une phase initiale de titration au cours de laquelle la posologie souhaitée était atteinte par paliers.

V.2.3. Antidépresseurs

Bien que les antidépresseurs soient souvent utilisés dans la prévention des céphalées chroniques, leur efficacité est incertaine. Ainsi une méta-analyse a été effectuée en reprenant des essais randomisés et contrôlés *versus* placebo. Trente-huit essais ont été inclus dont 25 concernant la migraine. Les antidépresseurs utilisés étaient : les antidépresseurs tricycliques, les antagonistes de la sérotonine et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Il en ressort que **les antidépresseurs sont efficaces dans la prévention des céphalées chroniques** : les patients sous antidépresseurs ont observé une amélioration supérieure par rapport au groupe placebo. D'autres études doivent être menées afin de déterminer si les effets sont indépendants de la dépression et afin de détecter si il existe une différence d'efficacité entre les classes d'antidépresseurs, (Tomkins *et al*, 2001).

▫ Amitriptyline (LAROXYL®)

L'amitriptyline a été l'antidépresseur le plus étudié dans le traitement prophylactique de la migraine. Le premier essai contrôlé en double aveugle *versus* placebo a démontré la supériorité de l'amitriptyline (50 à 100 mg/j) sur le placebo en termes d'amélioration de plus de 50% des crises de migraine. L'amitriptyline a globalement été bien tolérée mais 5 patients (9%) sous amitriptyline contre 2 patients (3%) sous placebo ont eu des effets indésirables sévères responsables de leur abandon précoce de l'étude. L'incidence d'**effets indésirables mineurs** (sécheresse buccale, altération du goût, somnolence) était plus élevée chez les patients sous amitriptyline ($p < 0,05$). **L'efficacité de l'amitriptyline dans**

la migraine apparaît dès le premier mois de traitement et ne semble pas corrélée avec son effet antidépresseur. Il semblerait que la présence de migraines sévères chez un patient non dépressif ou la présence de dépression chez un patient souffrant de migraines moins sévères soient prédictives d'une bonne réponse au traitement contrairement à la combinaison chez un même patient de migraines sévères et de dépression, (*Couch et Hassanein, 1979*).

▫ Fluoxétine (PROZAC®)

Les essais concernant la fluoxétine sont peu nombreux. Une étude contrôlée, randomisée en double aveugle, montre un bénéfice clinique possible de la **S-fluoxétine (40 mg/j)** dans la prévention de la migraine en termes de réduction de la fréquence des crises, (*Steiner et al, 1998*). La S-fluoxétine (énantiomère à longue durée d'action) est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine qui inhibe également de façon sélective les récepteurs 5-HT_{2C}.

Un essai plus récent randomisé en double-aveugle contre placebo a mis en évidence la supériorité de la **fluoxétine (20 mg/j)** sur le placebo en termes de réduction du TPI (Total Pain Index). Les effets indésirables ont été plus fréquents sous fluoxétine (25% : asthénie, excitation, insomnie et pyrosis) que sous placebo (15% : asthénie, somnolence) mais aucun d'entre eux n'a entraîné un abandon de l'étude, (*d'Amato et al, 1999*).

Ces résultats, même s'ils devront par la suite être confirmés chez un plus grand échantillon de patients migraineux, semblent soutenir l'indication de la fluoxétine dans la prévention de la migraine spécialement lors d'un échec à un autre traitement ou quand celui-ci présente des effets indésirables sévères.

V.2.4. β -bloquants

Les propriétés antimigraineuses des β -bloquants ont été observées pour la première fois en 1966 par Rabkin *et al.* chez des patients migraineux traités pour angine de poitrine par **propranolol** (AVLOCARDYL[®]) et dont les migraines disparaissaient sous β -bloquant et réapparaissaient à l'arrêt du traitement anti-angoreux, (Massiou et Bousser, 1992).

a) Propriétés des β -bloquants et activité anti-migraineuse

De nombreuses études ont par la suite confirmé l'efficacité d'autres β -bloquants dans le traitement prophylactique de la migraine : **métoprolol, aténolol, nadolol et timolol**. Seuls le métoprolol et le propranolol ont l'A.M.M. en France. Par contre, lors de l'étude d'autres β -bloquants (acébutolol, alprénolol, oxprénolol et pindolol), aucune efficacité n'a été mise en évidence dans cette indication, ce qui a conduit à rechercher l'existence d'une éventuelle **relation efficacité / propriété pharmacologique**.

Le seul point commun retrouvé parmi les β -bloquants actifs est **l'absence d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)**, mais l'inactivité des agonistes partiels (β -bloquants avec ASI) doit encore être étayée du fait du faible nombre d'études existant sur le sujet, (voir figures 31 et 32 ci-après).

| β -bloquants | Solubilité | Liaison aux protéines plasmatiques (%) | Pénétration SNC |
|--------------------|------------|--|-----------------|
| Pindolol | Lipophile | 60 | Forte |
| Alprénolol | Lipophile | 85 | Forte |
| Acébutolol | Lipophile | 15 | Forte |
| Oxprénolol | Lipophile | 80 | Forte |
| Propranolol | Lipophile | 80/90 | Forte |
| Timolol | Lipophile | 80 | Forte |
| Métoprolol | Lipophile | 12 | Forte |
| Nadolol | Hydrophile | 30 | Faible |
| Aténolol | Hydrophile | 3 | Faible |

 Substances efficaces dans le traitement de fond de la migraine

Figure 31 : Pharmacocinétique des β -bloquants et action anti-migraineuse
(Massiou et Bousser, 1992)

| β -bloquants | Sélectivité | Action stabilisatrice de membrane | Antagonisme de la 5-HT | ASI |
|--------------------|-------------|-----------------------------------|------------------------|-----|
| Pindolol | Non | Faible | Oui | Oui |
| Alprénolol | Non | Oui | Oui | Oui |
| Acébutolol | Oui | Oui | ? | Oui |
| Oxprénolol | Non | Oui | Oui | Oui |
| Propranolol | Non | Oui | Oui | Non |
| Timolol | Non | Non | ? | Non |
| Métoprolol | Oui | Faible | ? | Non |
| Nadolol | Non | Non | ? | Non |
| Aténolol | Oui | Non | Non | Non |

 Substances efficaces dans le traitement de fond de la migraine

Figure 32 : Propriétés additionnelles des β -bloquants et action anti-migraineuse
(Massiou et Bousser, 1992)

b) Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action des β -bloquants reste hypothétique du fait de la physiopathogénie complexe de la migraine. Les diverses hypothèses (fonction des diverses théories concernant la physiologie de la migraine) ne seront pas développées.

c) Contre-indications

Le respect des contre-indications s'impose : asthme, bronchite chronique obstructive, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie, syndrome de Raynaud.

d) Interactions médicamenteuses majeures

- **Sultopride** : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe (interaction pharmacodynamique, association contre-indiquée).
- **Floctafénine** : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les β -bloquants (interaction pharmacodynamique, association contre-indiquée).
- **Amiodarone** : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction par suppression des mécanismes compensateurs (interaction pharmacodynamique, association déconseillée).

e) Pharmacovigilance

Les effets indésirables sont **dose-dépendants**. L'augmentation progressive des doses limite l'apparition des effets indésirables qui, en pratique, imposent rarement l'arrêt du traitement.

Les plus fréquemment rencontrés sont : **asthénie** physique mais parfois sexuelle, jambes lourdes, essoufflement, refroidissement des extrémités, bradycardie, troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées), éblouissements, sensations vertigineuses. Des troubles du sommeil peuvent également être rencontrés (insomnie, cauchemars) ; la suppression de la dose du soir peut parfois suffire à les enrayer.

Plus rarement sont : ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque, chute tensionnelle, bronchospasme, hypoglycémie, syndrome de Raynaud.

f) Posologie et mode d'administration

Les β -bloquants sont en général efficaces aux posologies préconisées dans le traitement de l'hypertension artérielle (voir figure 33 ci après). Ils sont particulièrement indiqués chez les sujets migraineux stressés ou hypertendus. La posologie initiale doit être atteinte **par paliers progressifs** de façon à limiter l'apparition d'effets indésirables (asthénie, cauchemars). A l'arrêt du traitement, les posologies doivent de la même manière être diminuées par paliers pour éviter un effet migraineux rebond. Les β -bloquants sont à éviter dans les migraines avec aura où ils pourraient aggraver le spasme vasculaire.

| β -bloquants | Spécialités | Posologie (mg/24H) | Dose maximale (mg/24H) |
|--------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------|
| Propranolol | AVLOCARDYL [®] 40 mg | 40-120 | 320 |
| | AVLOCARDYL [®] LP 160 mg | 160 | |
| Timolol | TIMACOR [®] 10 mg | 20-30 | 60 |
| Métoprolol | LOPRESSOR [®] LP 200 mg | 100-200 | 600 |
| | SÉLOKEN [®] LP 200 mg | | |
| Nadolol | CORGARD [®] 80 mg | 80-240 | 320 |
| Aténolol | TENORMINE [®] | 100 | 500 |

Figure 33 : Posologie des β -bloquants dans le traitement de fond de la migraine

g) Essais cliniques

Une méta-analyse, regroupant 53 études sur le propranolol, conclue à son efficacité dans la prophylaxie de la migraine. Globalement, le propranolol est bien toléré et est efficace : il diminue l'activité migraineuse de 44% (contre 14% pour le placebo). Le propranolol donne des résultats à court terme (moins de 6 mois) et il n'y a pas d'échappement thérapeutique chez la plupart des répondeurs après 8 à 16 mois de traitement. De plus, l'amélioration de

la migraine persiste chez 46% des migraineux après arrêt du propranolol, à condition que celui-ci ait été prescrit pendant au moins 6 mois, (Holroyd et al, 1991).

Les études comparatives entre β -bloquants n'ont pas conclu à une supériorité absolue d'un β -bloquant par rapport à un autre, ni même d'un traitement de fond par rapport à un autre. En effet, des essais comparatifs ont été menés avec le propranolol *versus* la flunarizine, l'amitriptyline, le naproxène sodique, l'acide tolfénamique, l'acide méfénamique, le divalproate de sodium et le méthysergide, et aucune différence significative n'a pu être démontrée. Ainsi, ce sont les caractéristiques du médicament (contre-indications, interactions médicamenteuses, tolérance) qui orienteront avant tout le choix du traitement de fond.

V.2.5. Antagonistes des canaux calciques

Les antagonistes calciques ont été introduits dans le traitement de la migraine pour leur effet vasodilatateur et leur action protectrice contre les effets délétères de l'hypoxie sur le tissu cérébral. Plusieurs essais contrôlés ont été menés incluant notamment la flunarizine, la nimodipine, la nifédipine, le vérapamil et le cyclandélate.

▣ Flunarizine (SIBELIUM[®])

- **Pharmacodynamie** : la flunarizine est un antagoniste calcique utilisé dans le traitement prophylactique de la migraine aux doses de 10 mg/j chez l'adulte et 5 mg/j chez l'enfant.
- **Essais cliniques** : plusieurs essais contrôlés *versus* placebo ont conclu à une efficacité significative de la flunarizine (10 mg/jour) dans le soulagement de la migraine. L'effet était, dans la plupart des cas, mesuré par la réduction de la fréquence des crises de migraine. D'autres essais réalisés contre différents traitements de fond (pizotifène, propranolol, métoprolol, méthysergide et dihydroergocryptine) tendent à démontrer l'absence de différence significative entre ces agents et la flunarizine, (Ramadan et al,

2000). La flunarizine présente l'inconvénient d'avoir **un long temps de latence** (deux mois) avant qu'une efficacité puisse être obtenue. Ses deux effets indésirables principaux sont **la prise de poids et la somnolence** mais cette dernière peut être atténuée par une prise au coucher. La survenue de syndromes dépressif et extra-pyramidal a été observée dans de rares cas.

▫ **Vérapamil (ISOPTINE®)**

- **Pharmacodynamie** : le vérapamil est un antagoniste calcique vasodilatateur dérivé de la papavérine qui inhibe le spasme artériel, bloque la libération plaquettaire de sérotonine et inhibe l'agrégation plaquettaire.

- **Essais cliniques** : Plusieurs études en double-aveugle, contre placebo, ont été menées pour démontrer l'efficacité du vérapamil dans le traitement prophylactique de la migraine mais il faut souligner que ces résultats sont incertains du fait d'un fort taux d'abandon durant ces essais. Elles ont conclu à une réduction significative de la migraine **en termes de fréquence et de durée** mais pas en termes d'intensité. Les effets indésirables ressentis sont faibles, le principal étant **la constipation**. Le vérapamil est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque, d'hypotension, de trouble de la conduction intra-cardiaque, de maladie du nœud sinusal, d'insuffisance rénale ou hépatique ainsi que chez les patients sous β -bloquants. La dose de 320 mg/j s'est avérée plus efficace que la dose de 240 mg/j en termes de diminution de fréquence des crises, (Solomon, 1989).

▫ **Nifédipine (ADALATE®)**

- **Essais cliniques** : aucun essai contrôlé incluant uniquement des patients migraineux n'a été réalisé. Dans un essai croisé en double-aveugle contre placebo, la nifédipine (30 mg/j) a été donnée à 8 patients atteints du syndrome de Raynaud et souffrant aussi de migraine. La fréquence des crises a été réduite de 74%. Mais ces résultats contrastent avec ceux d'une

étude réalisée chez des femmes souffrant de migraines cataméniales. Chez 37% d'entre elles, les céphalées ont empiré après la prise de la nifédipine, (*Amery, 1989*).

▫ **Nimodipine (NIMOTOP[®])**

- **Essais cliniques** : les résultats des études comparant nimodipine (120 mg/j) *versus* placebo sont mitigés. Quelques essais concluent à la supériorité de la nimodipine sur le placebo mais des failles peuvent être reprochées comme l'absence de données sur la fréquence des crises avant, pendant et après traitement. Les essais comparatifs avec d'autres traitements de fond (flunarizine, pizotifène et propranolol) ne montrent que peu de différence entre ces molécules et la nimodipine, (*Amery, 1989*).

▫ **Cyclandélate (CYCLERGINE[®], CYCLOSPASMOL[®])**

- **Pharmacodynamie** : le cyclandélate est un vasodilatateur périphérique qui a un effet antispasmodique sur les fibres musculaires lisses des artéριοles et artères de petit calibre. Les principaux effets indésirables rencontrés sont des troubles digestifs mineurs avec des manifestations allergiques cutanées.

- **Essais cliniques** : Un essai a comparé le cyclandélate (1200 mg/j) et le propranolol (120 mg/j) au placebo. Seule la durée des crises (et non la fréquence) a été réduite sous cyclandélate et sous propranolol par comparaison au placebo (NS), (*Diener et al, 1996*). Une étude récente n'a pas démontré la supériorité du cyclandélate (1600 mg/j) sur le placebo dans la prophylaxie de la migraine, (*Diener et al, 2001b*).

V.2.6. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

- **Essais cliniques** : L'efficacité des AINS dans le traitement de la crise de migraine et les hypothèses concernant le rôle des prostaglandines dans la physiopathologie de la migraine ont été à l'origine des nombreuses études concernant l'utilisation des AINS dans le traitement prophylactique de la migraine. Les essais ont inclus, différentes molécules dont certaines ne sont pas commercialisées en France : aspirine, kétoprofène (PROFENID[®]), acide méfénamique (PONSTYL[®]), indométacine (CHRONO-INDOCID[®]), fénoprofène (NALGESIC[®]), indobufène, flurbiprofène (ANTADYS[®]), acide tolfénamique, lornoxicam, naproxène (APRANAX[®]) et naproxène sodique. Globalement, les AINS montrent une efficacité supérieure au placebo ou égale aux produits de référence (propranolol et pizotifène) dans la prévention des crises de migraine. La tolérance du traitement sous AINS est généralement bonne mais les durées d'étude, contrairement à une prise à long terme sont relativement courtes (1 à 3 mois), (Pradalier et Vincent, 1992).

V.2.7. Agents sérotoninergiques

1°) Alcaloïdes de l'ergot de seigle et dérivés

Classification

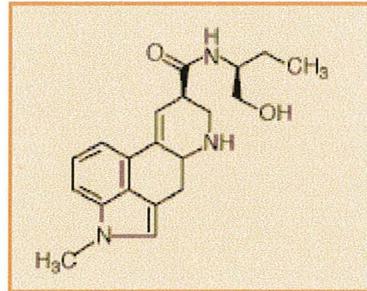
- Alcaloïdes amines : méthysergide, lisuride
- Alcaloïdes aminoacides : dihydroergotamine, ergocryptine

Propriétés des alcaloïdes de l'ergot de seigle

Les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle forment une famille qui a comme structure de base l'acide D-lysergique (noyau ergoline). La structure de ces substances diffère ce qui explique leurs actions pharmacologiques variées.

▫ **Méthysergide (DESERNIL®)**

a) Structure



Le méthysergide est un alcaloïde semi-synthétique dérivé de l'ergot de seigle. Il s'agit d'une des premières molécules utilisées et étudiées dans le traitement préventif de la migraine. Son développement repose sur l'implication d'une libération excessive de sérotonine dans le mécanisme de la migraine ainsi le méthysergide agirait par son action antisérotoninergique en tant qu'antagoniste des récepteurs 5-HT_{2B/2C}. Mais l'apparition à long-terme de fibroses rétropéritonéale et rétropleurale, dues à une administration prolongée et ininterrompue, est responsable de son utilisation limitée.

b) Pharmacovigilance

Les effets indésirables mineurs sont fréquents (20-45%) : troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) mais aussi vertiges, étourdissements, somnolence, lassitude et paresthésies.

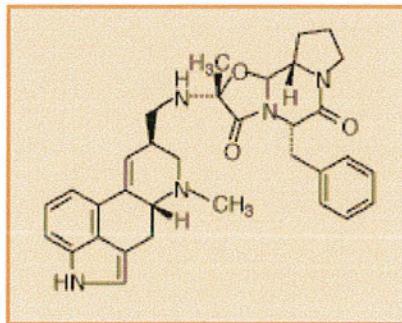
Les effets indésirables graves sont très rares : ergotisme et fibrose péritonéale (1/5000) exceptionnellement pleurale ou péricardique. Les complications fibrosiques, rencontrées parfois lors d'une utilisation au long cours, ne sont pas mises en évidence lors des essais (durée trop courte). Le fabricant, pour prévenir ces complications, suggère une fenêtre thérapeutique de 3 à 4 semaines tous les 6 mois de traitement, (*Silberstein, 1998*).

c) Etudes cliniques

Les études contrôlées menées *versus* placebo concluent à une efficacité supérieure du méthysergide en termes de réduction de la fréquence des crises de migraine. Par contre, les essais comparatifs du méthysergide contre le pizotifène ou le propranolol ne démontrent pas de différence significative entre ces traitements. Le méthysergide a été comparé à d'autres molécules tels l'oxitriptan, le lisuride, la dihydroergocryptine, l'ergotamine et la flunarizine mais la taille des échantillons était trop petite pour démontrer une efficacité équivalente ou une différence significative entre ces traitements.

□ Dihydroergotamine

a) Structure - activité



b) Pharmacodynamie

La DHE est un antimigraineux. Plusieurs mécanismes d'action expliquant son efficacité dans la migraine sont supposés : constriction des artères de grande capacitance, fermeture des anastomoses artérioveineuses, inhibition de l'inflammation neurogène, blocage de la transmission dans le noyau trigéminal caudal et blocage de la dépression propagée, (*voir section IV.3.1.b.*).

c) Pharmacocinétique

La DHE est absorbée rapidement, elle présente une forte affinité tissulaire. L'élimination s'effectue principalement par voies biliaire et fécale, (*voir section IV.3.1.c.*).

d) Contre-indications

(voir section IV.3.1.d).

e) Interactions médicamenteuses

(voir section IV.3.1.e).

f) Pharmacovigilance

L'apparition de **nausées** est observée surtout lors d'une prise à jeun c'est pourquoi il est recommandé de prendre le médicament au cours du repas. Dans de rares cas sont signalées des **paresthésies** des doigts et des orteils, une ischémie et une cyanose périphériques. Une **fibrose** a pu être mise en évidence dans des cas isolés lors de traitement au long-cours. Lors d'un **surdosage**, des symptômes d'**ergotisme** sont observés, (voir section IV.3.1.f).

g) Posologie et mode d'administration

| Spécialités | Dosage | Forme galénique | Posologie |
|---|---------|------------------------------------|-------------------------|
| SEGLOR [®] | 5 mg | gélule | Une prise matin et soir |
| SÉGLOR LYOC [®] | 5 mg | lyophilisat oral | |
| IKARAN [®] LP | 5 mg | comprimé à libération prolongée | |
| TAMIK [®] | 3 mg | capsule | Une prise 3 fois / jour |
| DIHYDROERGOTAMINE- SANDOZ [®] | 3 mg | comprimé | |
| | | 2 mg/ml | solution buvable |
| SÉGLOR [®] , IKARAN [®] | 2 mg/ml | solution buvable | |

Figure 34 : Posologie et mode d'administration de la DHE en traitement de fond

N.B. : Toutes ces spécialités sont à prendre de préférence au cours d'un repas, (voir même section f.).

h) Essais cliniques

L'efficacité du mésylate de dihydroergotamine a été testée dans des essais contrôlés *versus* placebo. La posologie de 10 mg en une prise par jour s'est avérée équivalente à celle de 10 mg par jour en deux prises (2 x 5 mg). Par contre, l'efficacité de la dihydroergocryptine est bien moins établie. Seul un essai mené contre placebo chez des femmes souffrant de migraines cataméniales et deux comparaisons avec d'autres traitements de fond (méthysergide et flunarizine) sont concluants.

2°) Autres antisérotoninergiques

▣ Oxétorone (NOCERTONE®)

- **Pharmacodynamie** : l'oxétorone présente de nombreuses propriétés pharmacologiques : antihistaminique H₁, antisérotoninergique, antiémétique, antalgique, anti-anaphylactique et neuroleptique mineur.
- **Pharmacocinétique** : la biodisponibilité de l'oxétorone est faible (10%) avec une résorption lente. Elle est métabolisée par voie hépatique en dérivés inactifs éliminés par le foie et le rein. Sa demi-vie plasmatique est de 24 heures.
- **Pharmacovigilance** : la somnolence qui est l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré, peut être limitée par la prise du médicament le soir. Dans de rares cas, une diarrhée peut persister, elle entraîne alors l'arrêt du traitement.
- **Posologie et utilisation** : la posologie est de 1 à 2 comprimés par jour (60-120 mg/j).

□ **Pizotifène (SANMIGRAN[®])**

- **Pharmacodynamie** : le pizotifène est un dérivé tricyclique à propriétés antisérotoninergique et antihistaminique H₁. Il est également faiblement anticholinergique.
- **Pharmacocinétique** : le pizotifène est résorbé lentement mais de façon quasi-complète (T_{max} 5-7 heures). La liaison aux protéines plasmatiques atteint 91%. Il est métabolisé par le foie et éliminé par voie rénale (60%). La demi-vie est de 24 heures environ.
- **Pharmacovigilance** : la **somnolence** et la **prise de poids** sont les deux effets indésirables majeurs. En cas d'association avec **les atropiniques**, il y a addition des effets indésirables.
- **Posologie et utilisation** : 3 comprimés par jour (soit 1,5 mg/j) qui peuvent être administrés en une seule prise le soir (≤ 3 mg/j). Les contre-indications principales sont celles des atropiniques (glaucome par fermeture de l'angle et adénome prostatique).

V.2.8. Hormonothérapie et migraine cataméniale

Les migraines sont fréquemment hormonodépendantes, particulièrement œstrogénodépendantes. Ceci est attesté par la prédominance des migraines dans la population féminine, leur recrudescence en période périmenstruelle ou leur augmentation à la ménopause.

Les femmes qui souffrent exclusivement de migraines cataméniales peuvent bénéficier d'une prophylaxie périmenstruelle, qui doit être entreprise seulement une fois que le lien règles/migraine a été confirmé lors de trois cycles consécutifs, (*MacGregor, 2000*).

Les AINS sont le traitement de choix des migraines cataméniales associées à des ménorragies et/ou des dysménorrhées, autrement, des suppléments en œstrogènes (par voie percutanée ou transdermique) en période périmenstruelle sont recommandés, (*MacGregor, 2000*).

Des essais contrôlés ont examiné l'efficacité des œstrogènes et/ou des progestatifs dans la prévention de la migraine. Deux essais contrôlés *versus* placebo ont montré que des doses relativement fortes d'œstradiol (1,5 mg de gel/j) en période pérимenstruelle étaient efficaces chez des femmes pour qui les céphalées migraineuses étaient étroitement liées au cycle menstruel. Les effets indésirables rapportés sous œstradiol ont été minimes et n'ont occasionné que peu d'abandon, (*Ramadan et al, 2000*).

L'utilisation de patchs d'œstradiol dosés à 50 µg/jour n'a pas montré d'efficacité significative par rapport au placebo ni en termes de nombre, de durée et d'intensité des crises de migraine, ni en termes de consommation d'analgésiques (aspirine ou paracétamol) ou d'ergotamine, (*Smits et al, 1993*). Ce résultat pourrait s'expliquer par une dose d'œstradiol insuffisante : les patchs dosés à 50 µg permettent d'obtenir des taux plasmatiques d'œstradiol de 40 pg/ml alors que les taux nécessaires à la prévention des crises cataméniales s'élèvent **probablement à 60-80 pg/ml**. Une étude ouverte, menée par Pradalier *et al* en 1994, montre effectivement que les patchs dosés à 100 µg sont plus efficaces (en termes de prévention des migraines cataméniales) que ceux dosés à 25 µg avec des taux plasmatiques moyen d'œstradiol de 74 pg/ml et de 23 pg/ml respectivement, (*Expertise collective INSERM, 1998*).

Aucune étude épidémiologique ne permet de savoir si une pilule ou un traitement hormonal substitutif de la ménopause ont une influence plus favorable que les autres dans l'évolution de la migraine. L'adaptation du traitement antimigraineux hormonal (séquence et dose optimale) est individuelle, (*Expertise collective INSERM, 1998*).

V.2.9. Homéopathie et phytothérapie

□ Homéopathie

L'homéopathie est souvent évoquée dans le traitement préventif des migraines. Un article de revue a trouvé seulement 4 essais randomisés et contrôlés *versus* placebo et un seul d'entre eux concluait à l'efficacité de l'homéopathie sur le placebo, (*Ernst, 1999*). Deux études prophylactiques récentes ont été publiées mais l'homéopathie ne s'est révélée dans aucune d'entre elles supérieure au placebo, (*Schoenen, 1999*). Globalement le traitement homéopathique n'apporte pas plus de bénéfice que le placebo.

□ Phytothérapie

La grande camomille (*Tanacetum parthenium L.*) est utilisée depuis longtemps en médecine traditionnelle dans le traitement prophylactique de la migraine.



Une méta-analyse reprenant plusieurs études randomisées, en double aveugle et contrôlées *versus* placebo montre que cette plante a des effets significatifs par rapport au placebo. Cependant, les auteurs concluent que l'efficacité de la grande camomille n'a pas été établie de façon certaine, (*Vogler, 1998*). D'autres études doivent être menées pour confirmer l'efficacité puis déterminer la dose optimale.

V.2.10. Vitamines et minéraux

□ La riboflavine

Le traitement de fond antimigraineux par la riboflavine (vitamine B₂) est novateur. Un déficit dans le métabolisme énergétique des mitochondries pourrait jouer un rôle dans la physiopathogénie de la migraine, or la riboflavine est un précurseur des flavo-enzymes impliquées dans la production de l'énergie cérébrale. L'Association Belge de la migraine a

mené une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo, dans laquelle les patients recevaient soit **400 mg/j** de riboflavine soit un placebo pendant trois mois après une période basale de 1 mois. Il en résulte que la riboflavine est significativement plus efficace que le placebo en termes de **diminution de la fréquence moyenne des crises** mais pas en termes d'intensité, de durée, de consommation de médicaments contre la crise de migraine ni en termes de symptômes gastro-intestinaux associés à la crise. L'effet de la riboflavine commence après 1 mois mais est maximal après 3 mois de traitement. Dans le groupe riboflavine, 59% des patients ont été améliorés d'au moins 50% et le gain thérapeutique de la riboflavine sur le placebo s'élève à 37% dans la fréquence des crises. La riboflavine apparaît comme étant un traitement de fond prometteur de la migraine avec **un excellent profil efficacité/effets indésirables**, (*Schoenen et al, 1998*).

▫ **Le magnésium**

Le magnésium (600 mg ou 24 mmol/j) s'est avéré supérieur au placebo en termes de réduction de la fréquence des crises (41,6% pour le magnésium contre 15,8% pour le placebo, $p < 0,05$). La diarrhée retrouvée chez 18,6% des patients apparaît comme étant le seul effet indésirable gênant, (*Peikert et al, 1996*). Dans une autre étude, le nombre de répondeurs n'a pas été supérieur sous magnésium (20 mmol/j) par rapport au placebo lors d'essais préliminaires, (*Pfaffenrath et al, 1996*). Ainsi d'autres études doivent être menées pour affirmer l'efficacité du magnésium dans le traitement de fond de la migraine.

V.2.11. Autres traitements de fond

▫ Indoramine (VIDORA®)

- **Pharmacodynamie** : il s'agit d'un antimigraineux à la fois α_1 -bloquant et antisérotoninergique. Son efficacité antimigraineuse est basée majoritairement sur des essais ouverts.

- **Pharmacocinétique** : la biodisponibilité de l'indoramine est de 80 à 85% et le Tmax est atteint en une heure après la prise orale. Elle est métabolisée par voie hépatique en dérivés hydroxylés éliminés par voies intestinale et rénale (50/50). L'insuffisance hépatique est une contre-indication formelle alors que l'insuffisance rénale implique une surveillance stricte. Sa demi-vie d'élimination est de 3 heures.

- **Pharmacovigilance** : ses effets indésirables principaux sont la somnolence, la sécheresse buccale, la congestion nasale et des troubles de l'éjaculation.

- Interactions médicamenteuses

▪ **Antihypertenseurs** : potentialisation de l'effet anti-hypertenseur.

▪ **IMAO** : risque d'hypotension orthostatique.

- **Posologie** : la posologie usuelle est de 50 mg/j répartie en 2 prises.

▫ Aspirine

L'acide acétylsalicylique à des posologies d'antiagrégant plaquettaire (≈ 250 mg/j) semble intéressant, notamment dans les migraines avec aura fréquentes ou prolongées et dans les migraines avec aura sans céphalée, (*Le Jeunne, 2000*). Cependant, dans une étude plus récente comparant l'efficacité de l'acide acétylsalicylique (300 mg) contre le métoprolol (200 mg) dans le traitement prophylactique de la migraine, l'aspirine n'a pas eu un taux de réponse supérieur à celui du placebo, (*Diener et al, 2001a*).

▫ **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**

Une étude récente, croisée, en double aveugle et contrôlée *versus* placebo, a mis en évidence l'efficacité du lisinopril dans le traitement prophylactique de la migraine. Le lisinopril diminue significativement le nombre d'heures et de jours avec simple céphalée, ainsi que le nombre de jours avec une crise de migraine, (*Schrader et al, 2001*). D'autres travaux sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour confirmer ces résultats et pour déterminer s'il s'agit d'un effet de classe.

▫ **Toxine botulique**

Une étude en double-aveugle contrôlée a mis en évidence l'efficacité d'injections péricrânielles de toxine botulique de type A à la dose de 25 U. Une amélioration des migraines a été observée en termes de réduction de la fréquence, de l'intensité des crises et des vomissements associés ainsi qu'une diminution de la consommation du traitement de crise. De plus, à cette posologie, la toxine botulique a été relativement bien tolérée, (*Jenkins, 2001*).

V.3 Traitements non médicamenteux

Les traitements de fond non médicamenteux sont particulièrement prisés des migraineux. Ils font appel à la médecine alternative ou médecine traditionnelle, souvent considérées comme des techniques dont l'efficacité n'est pas établie.

L'efficacité de ces techniques doit être évaluée au travers d'essais contrôlés contre placebo. Or, souvent les études ne comportent pas un groupe placebo, d'où une efficacité difficile à prouver. Néanmoins des essais contrôlés et randomisés existent, ils sont plus nombreux pour les méthodes de thérapie comportementale que pour l'acupuncture et l'homéopathie.

Les traitements non médicamenteux correspondent particulièrement aux patients ayant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Le patient a **une préférence** pour les traitements non pharmacologiques.
- Le patient développe une **mauvaise tolérance** aux traitements pharmacologiques.
- La réponse au traitement pharmacologique est absente ou inefficace.
- Le patient est une femme enceinte, allaitant ou désirant une grossesse.
- Le patient possède des antécédents **d'utilisation excessive** ou fréquente d'analgésiques.
- Présence **d'autres médicaments** qui aggravent les problèmes de céphalée ou diminuent l'efficacité du traitement pharmacologique.

Le « US Headache consortium » a mis au point un document de référence sur les différents traitements non médicamenteux de la migraine. Dans cette revue sont détaillées les différents traitements avec les études faites, (*Campbell et al, 2000*).

Le but de ces traitements est plutôt de prévenir les crises que de soulager les symptômes une fois ceux-ci présents. A long terme, les traitements ont l'espoir de diminuer la fréquence et l'intensité des crises, de diminuer l'invalidité liée à la douleur céphalique, de diminuer la dépendance aux traitements pharmacologiques. Bien que ces techniques pourraient être efficaces par elles-mêmes, elles sont le plus souvent utilisées en association avec les traitements pharmacologiques.

V.3.1. La relaxation

Elle a pour rôle de conduire les patients à un état de calme. Elle doit être pratiquée particulièrement lors des situations de stress.

V.3.2. Le biofeedback

Cette méthode consiste à enregistrer un signal biologique comme la température cutanée, ou l'activité électromyographique et à apprendre au patient à discriminer et contrôler les variations liées au stress.

V.3.3. Thérapie comportementale et cognitive

Cette approche doit permettre au patient de repérer par lui-même ses idées négatives et de les transformer en idées plus adaptées. Le but est également de rendre le patient actif dans sa prise en charge afin de lutter contre la sensation de découragement et lui redonner de l'espoir.

V.3.4. Conclusion

Il apparaît que les techniques de relaxation et de rétroaction biologique (biofeedback) sont assorties d'une réelle efficacité et méritent très souvent d'être associées au traitement de fond de la migraine lorsque la composante anxieuse et le stress sont des maillons importants de la maladie migraineuse.

**VI – PRISE EN CHARGE DES
PATIENTS MIGRAINEUX**

VI. Prise en charge des patients migraineux

VI.1 Généralités

▪ Une prise en charge à long terme des patients migraineux est un véritable défi du fait de la complexité de cette maladie. Il s'agit d'une maladie chronique présentant des crises récurrentes dont les caractéristiques varient d'un patient à l'autre et souvent d'une crise à l'autre chez un même patient.

▪ Le traitement médicamenteux s'intègre dans **une stratégie globale** qui cherche à éviter les facteurs déclenchants et à améliorer l'hygiène de vie. La prise en charge des patients migraineux est **individuelle** : un médicament efficace pour un patient ne sera pas forcément adapté à un autre patient. Elle est indispensable et vise à atteindre différents objectifs :

- Réduire la fréquence et l'intensité des crises.
- Réduire le handicap.
- Améliorer la qualité de vie.
- Prévenir les céphalées.
- Éviter les excès d'analgésiques.
- Éduquer les patients et les rendre aptes à prendre en charge leur maladie.

▪ Le traitement d'un patient migraineux ne se conçoit que dans le cadre d'une prise en charge globale du patient qui va nécessiter une écoute attentive, **une réponse personnalisée**. La première consultation doit être longue de façon à **poser le diagnostic** de migraine avec certitude. **L'interrogatoire doit être minutieux**, la description des céphalées doit être précise afin de distinguer la migraine des autres céphalées. Le médecin généraliste est à même de prendre en charge les patients migraineux, le recours à un

spécialiste (le neurologue) ne pouvant se faire qu'en cas de difficulté diagnostique ou d'échec thérapeutique.

▪ Une fois le diagnostic de migraine établi, le médecin se doit de rassurer son patient sur le **caractère bénin de sa maladie**. Il pourra également lui expliquer que l'examen clinique étant normal, il n'y a pas lieu de pratiquer des examens particuliers pour confirmer le diagnostic. Le médecin devra **mettre le patient en confiance** et le persuader que la migraine est une maladie à prendre au sérieux et non une manifestation « psychologique ». Il faut que le migraineux ait la conviction que le médecin croit à la réalité de sa douleur.

▪ **Le patient et le médecin décident ensemble** de la thérapeutique à envisager : le choix du traitement de crise, la nécessité ou non d'instaurer un traitement de fond et le recours à des techniques non médicamenteuses. Une **prise en charge individuelle** est souvent nécessaire du fait que la réponse du patient aux différentes thérapies n'est pas toujours prévisible.

▪ Le choix du traitement doit prendre en compte **les caractéristiques de la migraine** à savoir : la présence éventuelle de facteurs déclenchants, la fréquence et l'intensité des crises, le degré de gêne ressentie de même que l'existence de signes d'accompagnement comme les nausées et les vomissements. Les **antécédents du patient** en termes de réponse ou de tolérance à des traitements spécifiques doivent également être pris en considération. Le choix du traitement peut également être orienté voire limité suivant le **terrain** (femme enceinte, maladie cardiaque...).

▪ Le patient devra être informé de l'absence de schéma thérapeutique et du fait qu'il devra s'armer de patience. La **collaboration entre patient et médecin** est fondamentale pour traiter au mieux cette maladie. Le médecin essaiera d'adapter le traitement au patient

ce qui facilitera l'acceptation du traitement par le patient et donc une meilleure observance. L'implication du patient dans la décision et le choix de son traitement semble en effet indispensable et contribue sans nul doute au succès thérapeutique. **L'adhésion du patient à son traitement** est indissociable d'une prise en charge efficace de la migraine. Il est indispensable de s'entretenir avec le patient des raisons du choix du traitement en soulignant les avantages et inconvénients. Si le patient se plaint de vomissements, ce critère devra être pris en compte dans le choix de la voie d'administration de l'antimigraineux.

VI.2 Choix et règles d'utilisation du traitement de la crise

(Expertise collective INSERM, 1998).

Certains principes doivent toujours être pris en compte lors du traitement de la crise :

- Éviter les facteurs déclenchants.
 - Prise du traitement le plus précocement possible.
 - Prise exclusivement lors des crises.
 - Choix de la voie d'administration et de la dose optimales.
 - Penser aux thérapeutiques adjuvantes.
-
- Avant toute proposition de traitement, le patient sera amené à tenter **d'identifier les éventuels facteurs impliqués** dans le déclenchement des crises de migraine. Cette identification sera facilitée par la tenue régulière d'un agenda des crises. Cette démarche est primordiale et constitue une étape essentielle dans la prise en charge de la migraine.
 - Patient et médecin chercheront tous deux, **par approches successives**, le traitement optimal ainsi que sa posologie. Chez un nouveau patient (vierge de tout traitement), il serait logique, selon les recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des

Produits de Santé (AFSSaPS), de prescrire **en première intention** les analgésiques non opiacés (aspirine ou paracétamol), cependant aucun algorithme n'est clairement reconnu dans le traitement de la migraine. L'utilisation d'une association avec un analgésique central se justifie si la douleur est caractérisée par une durée brève et une intensité forte. En cas d'échec, les AINS pourront être essayés. Il n'existe à priori pas d'efficacité « croisée » entre les différents AINS, plusieurs AINS pourront être testés sur des crises successives.

- Les traitements spécifiques de la crise de migraine (dérivés ergotés, triptans) ne devraient en principe être utilisés qu'en deuxième intention, en cas d'échec des molécules précédentes.
- Le patient doit savoir discerner une simple céphalée d'une crise de migraine afin d'éviter un abus de traitement. Le traitement de la crise doit être pris **uniquement au moment des crises** et le **plus tôt possible** à l'exception des antimigraineux vasoconstricteurs. En effet, les dérivés ergotés et les triptans sont à éviter pendant l'aura en raison du fait qu'ils exposent à un risque théorique de vasoconstriction intracérébrale contemporaine de l'aura.
- En ce qui concerne **la voie d'administration**, la voie orale sera privilégiée par rapport aux voies nasale et parentérale(en cas de nausées ou de vomissements).
- La **dose optimale** est individuelle dans la limite des doses maximales tolérées. Le patient est le principal juge de l'efficacité du traitement. Il est le plus à même de détecter, parmi l'arsenal thérapeutique existant, la (ou les) molécule(s) qui lui correspond(ent) le mieux. Certains patients utilisent toujours le même traitement quelque soit la crise, d'autres préfèrent adapter le médicament en fonction de la sévérité des crises.

VI.3 Choix et règles d'utilisation du traitement de fond

(*Expertise collective INSERM, 1998*).

Plusieurs paramètres vont entrer en ligne de compte dans le choix d'un traitement de fond :

- Utiliser un traitement de fond dont **l'efficacité est étayée**.
 - Prendre en considération le terrain du **patient**.
 - Prendre en compte les caractéristiques de **la crise migraineuse**.
-
- Un traitement de fond est considéré comme efficace lorsqu'il **diminue la fréquence des crises d'au moins 50%**. Plusieurs médicaments répondent à ce critère, notamment les β -bloquants, les antisérotoninergiques, certains antidépresseurs. Parmi ces traitements de fond, aucun essai comparatif n'a pu mettre en évidence la supériorité de l'un par rapport à l'autre.
 - Le terrain du patient influence également le choix du traitement de fond. Les **contre-indications**, les **interactions médicamenteuses** doivent être respectées. Les **pathologies associées** peuvent aider au choix du traitement : en cas d'hypertension artérielle, les β -bloquants seront souvent utilisés en 1^{ère} intention alors qu'en cas de syndrome dépressif associé, un traitement par amitriptyline sera privilégié et les β -bloquants et la flunarizine évités.
 - Lors de crises migraineuses **avec aura**, l'AAS sera privilégiée et les β -bloquants évités. Les migraines du **réveil** sont souvent sensibles à l'oxétorone.

L'efficacité d'un traitement de fond n'est pas identique d'un patient à l'autre. Plusieurs traitements devront parfois être essayés avant de trouver celui qui a le **meilleur rapport efficacité/tolérance**. Une **monothérapie**, avec une **augmentation progressive des doses**, est recommandée. Cependant, une association à un antidépresseur ou à un anxiolytique

peut être synergique. Un **délai de 2 à 3 mois** est nécessaire pour pouvoir juger de l'efficacité d'un traitement de fond :

- **En cas d'échec**, un autre traitement pourra être entrepris après vérification que cet échec ne soit lié ni à une mauvaise observance ni à un abus des traitements de la crise.
- **En cas d'efficacité**, le traitement sera maintenu pendant au moins 6 mois. Bien qu'il n'y ait pas de consensus, l'arrêt progressif du médicament pourra être envisagé de façon à éviter l'apparition d'une crise sévère au sevrage.

Une enquête téléphonique nationale a été menée **sur les attitudes de prescription des omnipraticiens et des neurologues français**. Les molécules proposées devaient plus ou moins avoir fait leur preuve dans le traitement prophylactique de la migraine. Il en ressort que l'instauration d'un traitement de fond vise **à réduire la fréquence des crises** pour 81% des médecins (omnipraticiens et neurologues confondus), qu'elle s'impose pour une fréquence de 3 crises par mois pour 35% d'entre eux.

La majorité des médecins (74% des omnipraticiens et 80% des neurologues) estiment que l'effet thérapeutique d'un traitement de fond doit être **évalué après un délai de 2 à 3 mois**, le critère principal d'efficacité étant la réduction de la fréquence des crises d'au moins 50% (pour 47% des omnipraticiens et 57% des neurologues). Près de 60% des praticiens ont estimé poursuivre le traitement de fond sur **une période globale de 6 mois à 1 an**.

En ce qui concerne le choix du traitement de fond, les avis divergent : la molécule de référence est **la DHE** pour 54% des omnipraticiens (contre 11% pour les neurologues) alors que 53% des neurologues considèrent les β -bloquants comme l'anti-migraineux de référence (contre 29% pour les omnipraticiens). Ainsi **les β -bloquants** et la **DHE** sont prescrits par 71% et 72% des neurologues et par 37% et 39% des omnipraticiens, respectivement, (*Lantéri-Minet et al, 2000a*).

VI.4 Conseils de l'équipe officinale aux patients migraineux

▫ Conseils sur les traitements médicamenteux

Explication du traitement au patient

- Le pharmacien se doit de vérifier la conformité de l'ordonnance et de détecter les éventuelles contre-indications ou interactions médicamenteuses.
- Les **modalités d'administration** et les **précautions d'emploi** doivent être expliquées rigoureusement de façon à éviter un usage abusif et inefficace du traitement de crise pouvant déboucher au développement de céphalées par abus médicamenteux. Les principaux **effets indésirables** doivent être mentionnés
- Le pharmacien doit insister, s'il y a lieu, sur la différence entre le traitement de la crise (prise ponctuelle) et le traitement de fond (prise quotidienne).

Règles d'utilisation du traitement de la crise

- Le médicament devra être pris le plus tôt possible du fait d'une diminution de la résorption digestive des médicaments lors d'une crise de migraine.
- Les **dérivés de l'ergot de seigle** devront être pris exclusivement au moment de la crise en respectant les doses maximales autorisées.
- Les **triptans** peuvent être pris à n'importe quel moment de la crise migraineuse exceptée l'aura pendant laquelle ils sont inefficaces.
- La **polythérapie** ne s'étant pas montrée plus efficace que la monothérapie, il faudra inciter les patients migraineux à ne pas faire de mélanges médicamenteux.

Règles d'utilisation du traitement de fond

- Le patient devra être informé de la nécessité d'une **prise régulière** du médicament pour obtenir l'efficacité voulue. Il faut le prévenir que l'effet escompté n'est pas immédiat et qu'un **délai de 3 mois environ** est nécessaire avant de voir apparaître un bénéfice.

Détection des abus médicamenteux et des céphalées chroniques quotidiennes

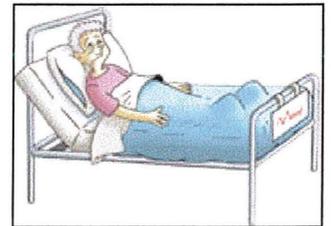
- Le pharmacien doit également **orienter** les patients **vers le médecin** notamment quand un sevrage médicamenteux semble nécessaire, ou en cas d'aggravation ou de modification de la céphalée.
- Aux patients qui **s'automédiquent sans succès**, conseiller une prise en charge médicale afin de confirmer le diagnostic et d'entreprendre un traitement adapté.
- A ceux qui **abusent des traitements de crise** : le pharmacien doit les mettre en garde sur les risques d'un usage quotidien du traitement de crise, à savoir aggravation et entretien des céphalées (risque de CCQ).

▣ **Conseils pratiques en cas de crise**

Quelques gestes simples

Il peut être nécessaire de rappeler aux patients que certains gestes simples peuvent lui être bénéfiques. Ces méthodes ne procurent en général qu'un soulagement transitoire et dispensent rarement d'un recours à un traitement de crise médicamenteux.

- Repos au calme et à l'obscurité.
- Port des verres teintés pour diminuer la luminosité.
- Compresser la tempe du côté douloureux.
- Appliquer sur la tête des compresses glacées ou bouillantes.
- Frictionner le front avec un stick à la menthe.
- Boire du café fort, un thé, une tisane, une boisson sucrée.



D'autres méthodes telles que les techniques de relaxation peuvent contribuer à soulager les douleurs.

▫ **Conseils hygiéno-diététiques**

Eviter les facteurs aggravants

Les patients doivent être informés que certains facteurs peuvent favoriser les crises de migraine. La tenue d'**un calendrier des crises** avec des informations précises telles que **le type, la fréquence et les conditions de survenue** de la crise peut contribuer à l'identification de certains de ces facteurs qui, dans la mesure du possible, seront à éviter.

- Des **méthodes de relaxation** pourront être conseillées aux patients chez qui le stress et l'anxiété sont générateurs de migraine.
- Des changements alimentaires pourront être entrepris chez les patients où les migraines sont imputées à **un aliment bien précis** (ex. : le chocolat, le vin, les fromages).
- Une **amélioration de leur hygiène de vie** est recommandée chez les patients souffrant de migraines du fait d'un rythme de vie irrégulier : repas réguliers, durée de sommeil suffisante, activité sportive régulière...

▫ **L'information et l'entraide**

Il est important pour les migraineux de faire reconnaître par leur entourage leur maladie, d'en parler ouvertement. Le soutien de la famille contribue à l'amélioration de la qualité de vie.

En France, deux associations de patients à but non lucratif (loi 1901) ont été créées dans le but d'informer les patients et les médecins sur les migraines et les céphalées. Elles permettent aux patients migraineux de se rencontrer, d'échanger leurs expériences au cours de réunions thématiques organisées.

Association Action Migraine

74-80 rue Roque-de-Fillol / 92800 PUTEAUX

Tél. : 01 40 90 06 29

Club des migraines et des céphalées

Hôpital Louis-Mourier - 178, rue des Renouillers / 92700 COLOMBES

Tél. : 01 47 60 67 05

Il existe également des sites internet destinés à informer les patients sur la migraine,
comme : <http://www.migraine-glaxosmithkline.com.fr>

VII – RESULTATS D'ENQUETE SUR
DES PATIENTS MIGRAINEUX
SOUS TRIPTANS

VII. Résultats de l'enquête sur les patients migraineux sous triptans

Nous avons élaboré un questionnaire adressé aux patients sous triptans dans le but de caractériser leurs migraines et d'observer leur comportement face à la thérapeutique.

Les questionnaires ont été distribués par les pharmaciens aux migraineux se présentant à l'officine avec une prescription de triptan.

Toutes les pharmacies de Grenoble ont été contactées pour participer à cette enquête tout d'abord par une lettre explicative datée du 31 janvier 2001. Nous les avons ensuite appelées dans la semaine suivante pour envisager leur participation à notre enquête. Les pharmaciens intéressés, disponibles et ayant des clients sous triptans, ont déterminé, à l'aide des données informatiques ou par leur évaluation globale, le nombre de patients répondant aux critères de notre étude. Nous leur avons fixé un rendez-vous dans la dernière quinzaine de février afin de leur apporter et leur présenter les questionnaires.

Nous leur avons expliqué la démarche à suivre :

- Distribuer systématiquement **un questionnaire** à tous les patients sous triptans sachant qu'un patient ne remplit qu'un seul questionnaire.
- Faire remplir dans la mesure du possible le questionnaire à l'officine par le patient.

Le cas échéant, il pouvait le remplir à domicile et le rapporter au pharmacien.

La période de l'étude a été fixée à deux mois (1^{er} mars-30 avril 2001) afin d'essayer de toucher le maximum de patients de l'officine.

Une relance téléphonique a été effectuée un mois après la mise en circulation des questionnaires. Elle était destinée à évaluer la participation des patients à notre étude et à s'assurer que l'équipe officinale pensait bien à distribuer les questionnaires dès que l'occasion se présentait.

Une semaine avant l'échéance, nous avons contacté les pharmaciens et pris rendez-vous pour récupérer les questionnaires.

Au total, 39 pharmacies sur (65 contactées) ont participé et rendu un total de 130 questionnaires, 125 seulement ont été retenus (les 5 autres n'ont pas été remplis correctement).

Le questionnaire (*voir Annexe 2*) était composé de trois parties :

- **La première partie** tenait compte des **caractéristiques de la migraine** retrouvées dans les données épidémiologiques publiées (*Expertise collective de l'INSERM, 1998*).
- **La deuxième partie** concernait le **traitement de crise par les triptans**. Nous nous sommes intéressées à l'efficacité du traitement, aux modalités de prise et aux effets indésirables.
- **La troisième partie** faisait le point sur la présence d'**un traitement de fond** et reprenait les mêmes critères que le traitement de crise (efficacité, effets indésirables et modalités de prise).

Le questionnaire, une fois élaboré, avait été soumis à des personnes migraineuses de notre entourage afin de tester la compréhension et l'intérêt des questions ainsi que le temps nécessaire pour y répondre.

Les résultats ont été exprimés sous forme de pourcentage. Pour les réponses où il n'y avait que 2 réponses possibles, l'analyse statistique des proportions a été effectuée à l'aide des tests de z (logiciel SigmaStat).

VII.1 Analyse du questionnaire

Notre échantillon comprend 125 personnes dont 18 hommes (14%) et 107 femmes (86%) d'où une nette prédominance de la migraine dans la population féminine ($p \leq 0,001$). Dans la littérature, le ratio femme/homme est compris entre 2 et 4 alors que dans notre étude nous trouvons **un ratio de 6**, (*Expertise collective INSERM, 1998*). Cette différence pourrait s'expliquer par le choix d'une population migraineuse uniquement sous triptan. De plus, n'ayant pas pu tenir compte du taux de non-réponses, nous ne pouvons pas affirmer que cette différence ne provienne pas d'une plus faible participation de la population masculine.

VII.1.1. Caractéristiques de la migraine

□ Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe

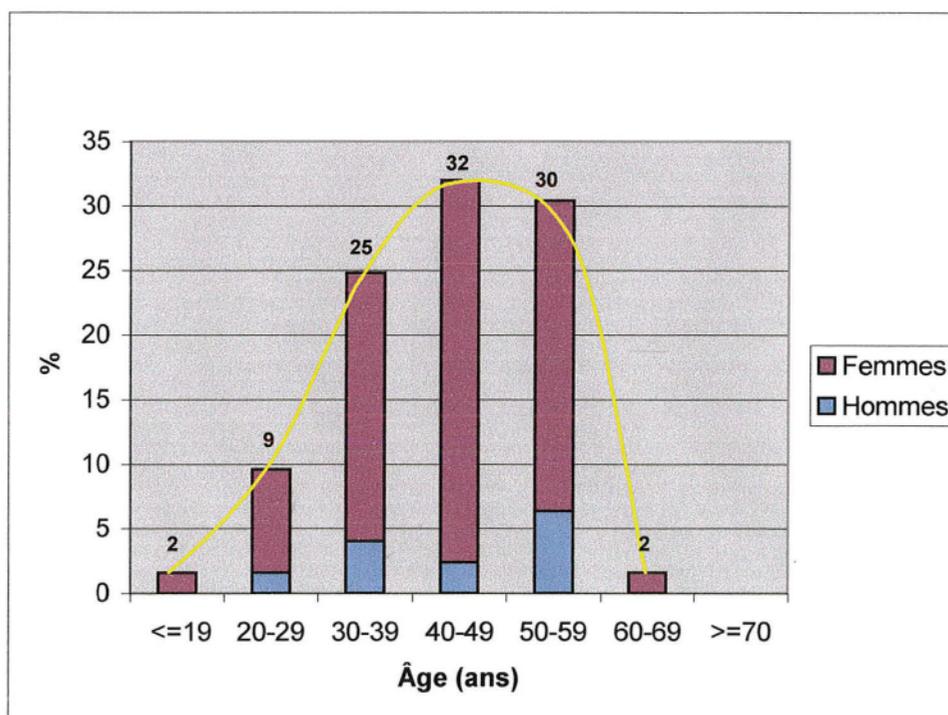


Figure 35 : Répartition des patients de notre échantillon en fonction de l'âge et du sexe

La répartition de la population étudiée en fonction de l'âge suit une courbe croissante jusqu'à la cinquantaine, puis décroît. La distribution de notre échantillon se rapproche de la prévalence estimée de la migraine en France en 1989 en fonction de l'âge, (*Henry et al, 1993*).

Néanmoins, la répartition de notre population est influencée **par le facteur triptan** :

- Les triptans sont **contre-indiqués** chez les personnes de **moins de 18 ans et de plus de 65 ans**. Ceci peut contribuer à expliquer le faible nombre de patients retrouvés dans ces tranches d'âges. D'ailleurs, le pourcentage de personnes de plus de 60 ans est faible (2%) voire nul au-delà de 70 ans. Ceci est conforme aux recommandations présentes dans les monographies du VIDAL 2001.
- L'AFSSaPS recommande l'utilisation des triptans en deuxième intention.

Jusqu'à 29 ans, nous retrouvons un faible pourcentage (12%) de patients migraineux. En effet, ces patients bénéficient peut-être d'un traitement non spécifique par antalgiques mineurs et un traitement spécifique par triptan ne sera envisagé qu'après échec des précédents.

□ **Type de migraine**

La **répartition** des patients ayant une migraine avec ou sans aura est **équivalente** (51% et 49% respectivement, NS = non significatif). Ce résultat diffère des données disponibles dans lesquelles la migraine sans aura est plus fréquente. Il faut néanmoins souligner que les patients ont étiqueté eux-mêmes leur type de migraine en fonction des définitions fournies dans le questionnaire.

Par ordre de fréquence croissante, les patients souffraient de :

- aura motrice (11%).
- aura aphasique (26%) et sensitive (24%).
- aura visuelle (76%).

Nos résultats s'approchent de la répartition reconnue des auras dans laquelle l'aura visuelle prédomine (90%) suivie de l'aura sensitive, les auras aphasiques et motrices étant plus rares.

□ **Fréquence des crises**

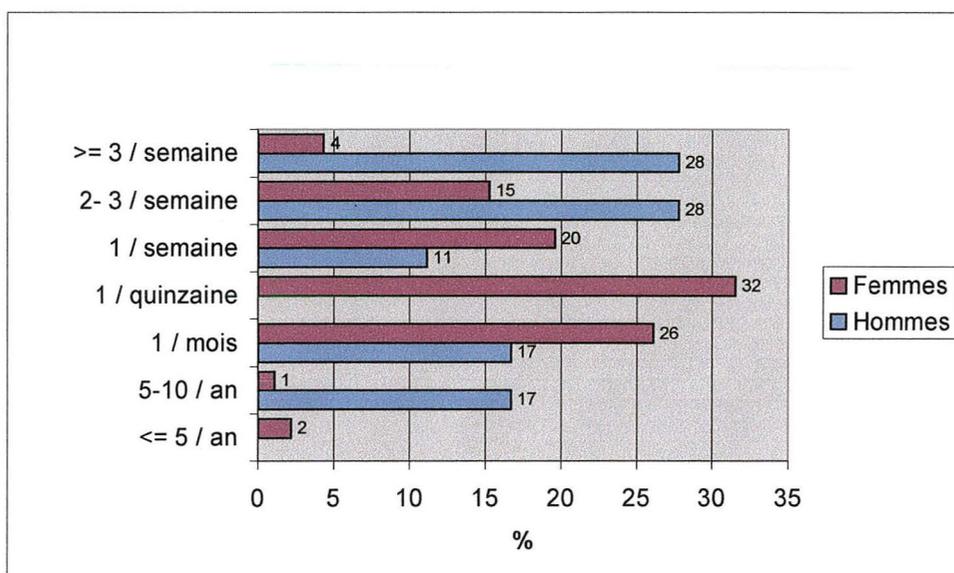


Figure 36 : Fréquence des crises en fonction du sexe dans notre échantillon

Nous avons pris en compte uniquement les patients ayant choisi une seule fréquence (12% avaient des fréquences multiples).

Cinquante-six pour-cent des hommes ont plus de 2 à 3 crises par semaine. Cependant, ce résultat n'est peut-être pas représentatif de la population migraineuse masculine sous triptan étant donné que seulement 18 hommes ont répondu à notre questionnaire.

La majorité des femmes (58%) ont 1 à 2 crises par mois et 39% ont au moins une crise par semaine.

□ **Durée des crises**

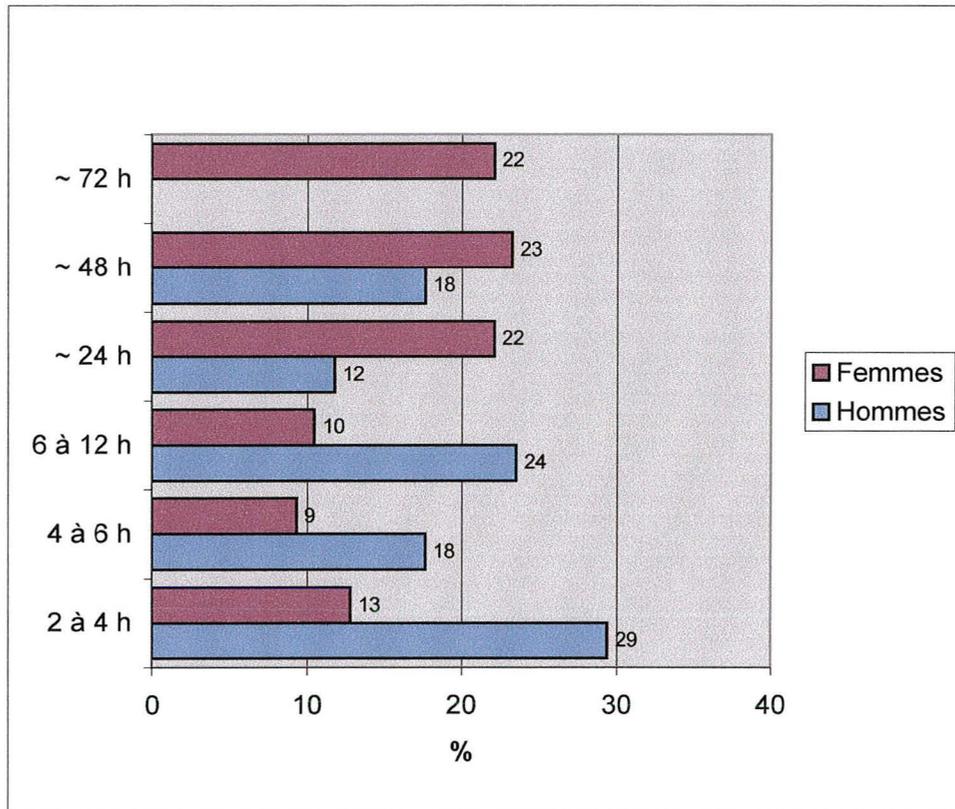


Figure 37 : Durée maximale des crises en fonction du sexe dans notre échantillon

La réalisation de ce graphique a été réalisée en prenant en compte les personnes ayant mentionné une seule durée de crise. En effet 18% des patients avaient des durées de crises variables comprenant même parfois des valeurs extrêmes.

Nous pouvons constater que les durées des crises en particulier chez les femmes sont très longues alors qu'elles sont sous traitement. En effet environ **67%** d'entre elles ont une durée de crises comprise entre **24 et 72 heures**. Cette valeur est beaucoup plus importante que celle retrouvée dans la littérature où environ 50% des femmes ont une durée de crise inférieure à 12 heures, (*Henry et al, 1993*).

Les hommes ont des durées de crises beaucoup moins longues : pour 71% d'entre eux la durée des crises n'excède pas 12 heures. La répartition globale des hommes en fonction de la durée des crises se rapproche de l'étude épidémiologique réalisée en 1993.

□ **Intensité des crises**

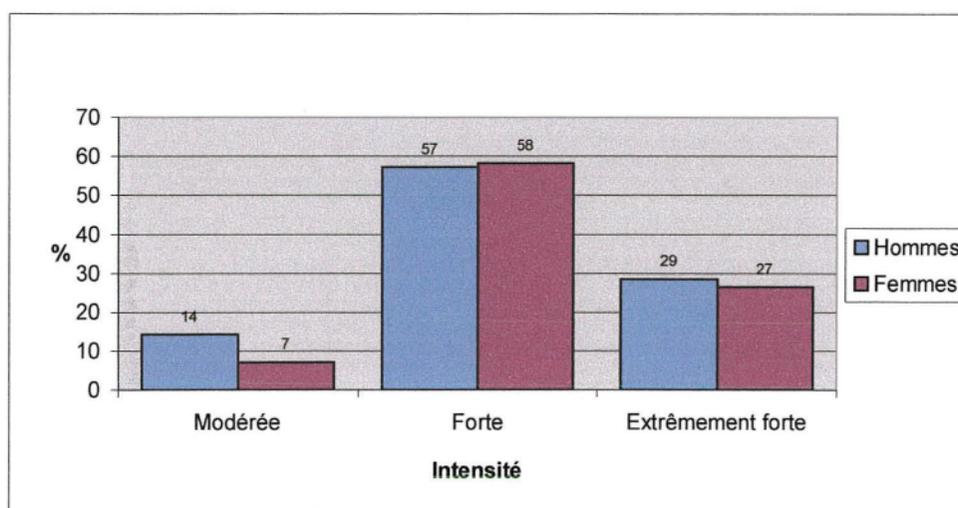


Figure 38 : Intensité des crises en fonction du sexe dans notre échantillon

L'intensité a été graduée en 4 niveaux (faible, modérée, forte, très forte). Cependant, certains patients (17%) avaient des crises d'intensité variable, nous ne les avons pas pris en compte pour la réalisation du graphique.

La répartition de l'intensité des crises est similaire chez les deux sexes, avec une majorité de patients ayant **une intensité des crises ressentie comme forte** malgré la prise des triptans.

Contrairement à la littérature, aucun patient n'a ressenti de crises d'intensité faible. Ceci peut provenir du fait que les patients ayant des crises de degré faible ne jugent pas nécessaire de se soigner.

▣ **Prodromes et signes d'accompagnement**

Soixante-treize pour-cent des patients décrivent la présence de prodromes parfois multiples ($p \leq 0,001$). Les prodromes les plus fréquemment rencontrés sont : irritabilité (33%), asthénie (21%), sensation de faim (19%), somnolence (10%). Des raideurs de nuque ont également été observées.

La majorité des patients ont des **signes d'accompagnement** (96%), dont les principaux rencontrés sont, par ordre décroissant, photophobie (67%), nausées (66%), phonophobie (61%), vomissements (42%). Dans la plupart des cas, le nombre de signes d'accompagnement est situé entre 2 et 3.

▣ **Facteurs déclenchants**

Quatre-vingt treize pour-cent des patients ont pu identifier des facteurs déclenchants ($p \leq 0,001$). C'est un point important pour la réussite de la prise en charge de leur migraine.

Soixante-quatorze pour-cent des patients présentent de multiples facteurs déclenchants.

Les facteurs psychologiques comme le stress, l'anxiété sont les plus fréquents (63%). Le changement de rythme est retrouvé dans 51% des cas avec une prédominance pour le facteur manque de sommeil.

Au niveau du facteur alimentaire, le vin et les plats en sauce sont souvent répertoriés.

Si nous nous intéressons à la population féminine, 61% d'entre elles identifient les facteurs hormonaux comme favorisant les migraines. La période des règles et la puberté ont été les facteurs les plus fréquemment rencontrés.

□ **Somnambulisme et mal des transports**

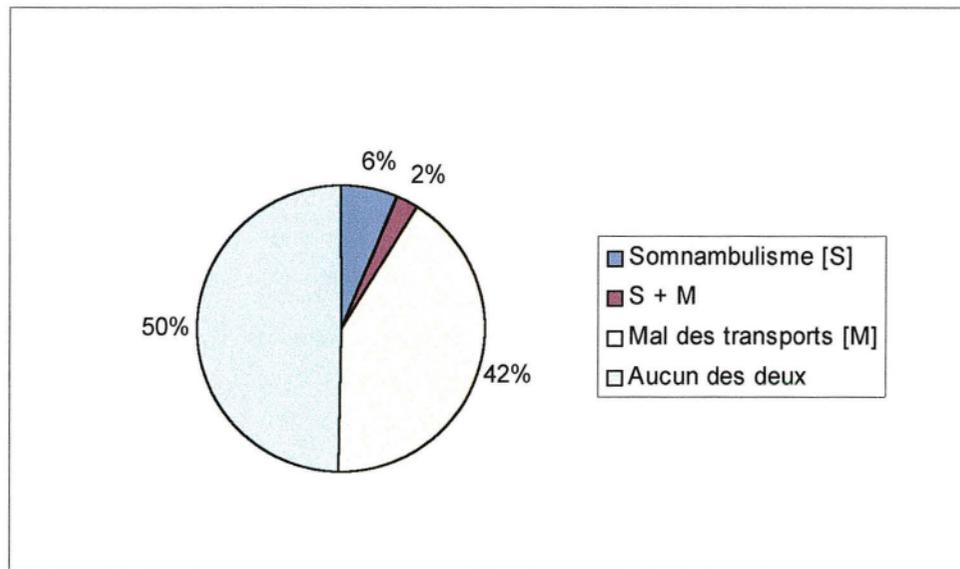


Figure 39 : Fréquence du somnambulisme et du mal des transports chez les patients migraineux

Suite à un article (*Cariou et al, 1999*) présentant les associations « pathologiques » retrouvées chez les enfants migraineux, nous avons demandé aux patients s'ils avaient déjà souffert de somnambulisme et/ou de mal de transport. Le mal de transport et le somnambulisme ont été retrouvés respectivement chez 44% et 8% des patients de notre échantillon. Les résultats sont similaires en ce qui concerne le mal des transports (43%) mais le pourcentage de patients avec antécédents de somnambulisme est inférieur à celui retrouvé dans l'article (13%).

Le manque de données concernant la prévalence de ces pathologies dans la population générale ne nous permet pas de conclure à leur prédominance dans la population migraineuse.

□ Hérité

La composante héréditaire est retrouvée dans 74% des cas ($p \leq 0,001$), la mère et la sœur sont les plus fréquemment citées. Le caractère héréditaire est connu depuis longtemps. Cependant, hormis pour la migraine hémiplégique familiale, le mode de transmission n'est pas connu. Certains résultats sont compatibles avec un mode de transmission polygénique mais doivent être confirmés par d'autres études, (Ducros, 2000).

□ Retentissement sur les activités

Dans 94% des cas, les migraineux décrivent un retentissement ($p \leq 0,001$). Ce résultat est compatible avec le fait que la migraine est reconnue comme une maladie handicapante. Il faut noter que 36% des patients ont décrit des répercussions variables sur leurs activités. Tous sexes confondus, il ressort que 65% des patients ont une capacité de travail diminuée et que 35% d'entre eux doivent se mettre au calme et arrêter leur activité.

□ Niveau de gêne

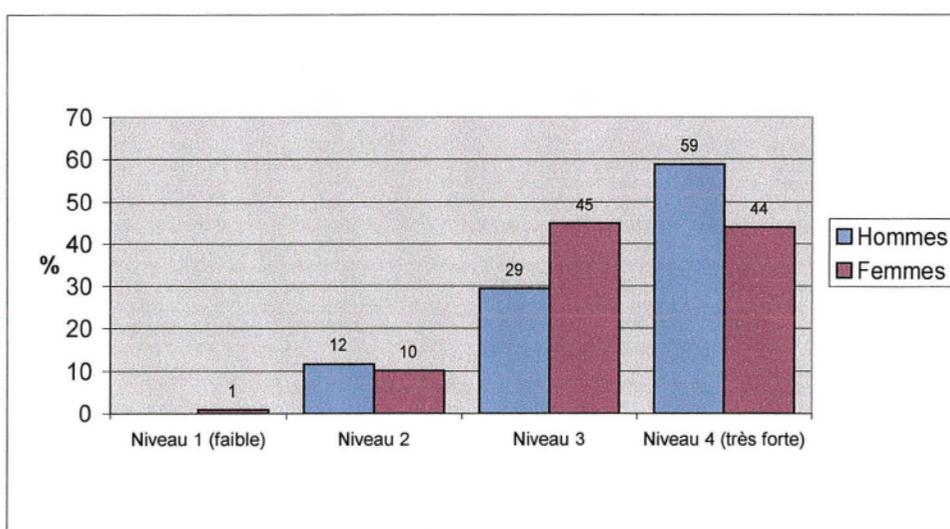


Figure 40 : Niveau de gêne ressentie en fonction du sexe dans notre échantillon

Une échelle graduée de 1 à 4 est utilisée. Le niveau de gêne est variable selon les crises pour 18% des patients. La **majorité des patients** évalue leur gêne comme étant **relativement élevée** (niveaux 3 et 4 : 88%). Seulement 0,5% des patients de notre échantillon estime cette gêne comme faible (niveau 1). La migraine apparaît donc comme une maladie handicapante, à ne pas sous-estimer.

VII.1.2. Traitement de la crise

□ Triptan prescrit

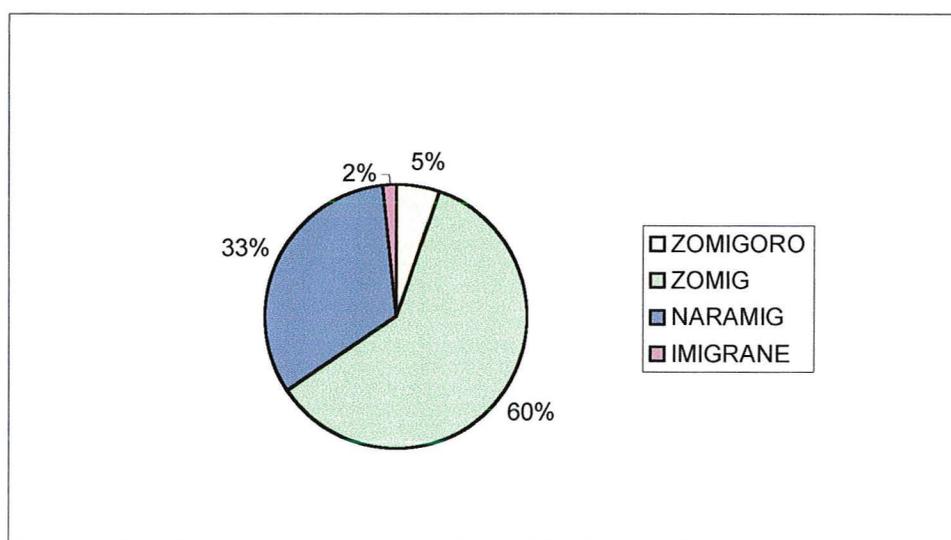


Figure 41 : Répartition des patients selon les triptans

Parmi les différents triptans commercialisés, ZOMIG[®] est le plus largement prescrit (dans notre enquête) avec 60% de patients. Le NARAMIG[®] arrive en 2^{ème} position avec 33% de patients puis le ZOMIGORO[®] apparu récemment sur le marché avec 5% et en dernier l'IMIGRANE[®] avec 2%.

Nous avons constaté que 10% des patients ont à leur disposition plusieurs triptans :

- ZOMIG[®], ZOMIGORO[®] : 34% des patients
- ZOMIG[®], NARAMIG[®] : 17% des patients
- ZOMIG[®], IMIGRANE[®] : 25% des patients
- NARAMIG[®], IMIGRANE[®] : 8% des patients
- ZOMIG[®], NARAMIG[®], IMIGRANE[®] : 8% des patients
- ZOMIG[®], ZOMIGORO[®], IMIGRANE[®] : 8% des patients

□ **Traitement initial de la crise**

Dans 74% des cas, le traitement actuel diffère du traitement initial. Ceci tendrait à dire que les 26% de patients restants ont eu un triptan en 1^{ère} intention. Il est néanmoins possible qu'ils aient omis de signaler la prise d'analgiques mineurs comme l'aspirine et le paracétamol estimant qu'il ne s'agissait pas d'un traitement pour la migraine.

□ **Types de traitement initial**

- **Les analgiques mineurs** représentent **50%** des traitements initiaux. Les principaux étant les dérivés salicylés, le paracétamol, les AINS (ibuprofène principalement) et les associations comprenant un antiémétique et un analgique (MIGPRIV[®] et CEPHALGAN[®]).
- Les dérivés de l'ergot de seigle arrivent en seconde position et représentent 30% des traitements initiaux (MIGWELL[®], GYNERGENE[®] CAFEINE, DIHYDROERGOTAMINE-SANDOZ[®] en injectable puis le DIERGO[®]-SPRAY).
- En 3^{ème} position avec 20%, se placent les analgiques morphiniques mineurs : DIANTALVIC[®], PROPOFAN[®], LAMALINE[®] et EFFERALGAN[®] CODEINE.
- Dans 13% des cas, les patients ont eu un traitement initial par un autre triptan. Certains patients ont eu recours à plusieurs thérapeutiques et n'ont pas su déterminer leur premier traitement.

Selon les recommandations de l'AFSSaPS, les antalgiques mineurs sont prescrits en première intention dans la majorité des cas. Le pourcentage de 50% que nous observons est sans doute sous-estimé du fait de la place importante qu'occupe l'automédication dans le traitement des céphalées.

Les antalgiques morphiniques mineurs sont largement prescrits (20%) alors qu'ils n'ont jamais fait l'objet d'une évaluation sérieuse dans la migraine, (*Expertise collective INSERM, 1998*).

Il faut remarquer que 13% des patients ont eu un triptan en traitement initial alors qu'ils ne sont indiqués qu'en 2^{ème} intention. Il n'y a pas lieu de commencer par le traitement le plus cher quand un traitement moins cher peut être tout aussi efficace, (<http://agmed.sante.gouv.fr>).

Jusqu'à présent, aucune étude n'a conclu à l'existence d'une efficacité ou d'une résistance croisée pour l'ensemble des triptans. Une étude croisée ouverte a été menée dans le but d'explorer la préférence des patients migraineux entre le sumatriptan 50 mg et le zolmitriptan 2,5 mg. Seulement 25% des patients ont trouvé ces traitements équivalents ce qui suggère que la majorité d'entre eux ont trouvé une différence notamment en termes de rapidité d'action, (*Pascual et al, 2001*). Ainsi en pratique, il n'est pas rare de tester un autre triptan quand le premier a été inefficace.

□ Raisons de l'arrêt

La majorité des patients ont arrêté leur traitement initial pour une **diminution d'efficacité** (39%) voire une **efficacité nulle** (39%). Les effets indésirables ont été impliqués dans l'arrêt du traitement dans 27% des cas (conformes aux monographies du VIDAL 2001) :

- Nausées, vomissements et somnolence imputés aux dérivés de l'ergot de seigle et aux antalgiques morphiniques mineurs.
- Picotement nasal imputé au DIERGO[®]-SPRAY
- Fourmillements, paralysie partielle de la face, engourdissements imputés au MIGWELL[®].
- Problèmes hépatiques imputés au PROPOFAN[®] (présence de paracétamol).

Les triptans ont été arrêtés pour une diminution de l'efficacité et non à cause des effets indésirables.

□ Prise du triptan à chaque crise

Dans 64% des cas, les patients prennent **leur triptan à chaque crise** ($p \leq 0,001$) quelque soit le type de crise (fréquence, durée et intensité). Les autres patients ne prennent pas systématiquement le triptan prescrit, notamment en raison d'une intensité plus faible de la crise (79%). D'autres savent distinguer une céphalée d'origine migraineuse d'une autre céphalée (fatigue, sinusite...) et s'abstiennent donc à juste titre de prendre leur triptan. Un patient estime que le triptan doit être pris tôt pour être efficace, ainsi passé un certain délai il s'abstient de le prendre. Pourtant, contrairement aux autres traitements de crise, le triptan peut être pris plus tardivement, (*Schoenen, 2001*).

Dans le cas où le patient ne prend pas son triptan à chaque crise (35%), il a recours à un autre traitement médicamenteux dans 79% des cas. Toutes les alternatives thérapeutiques ont été citées, cependant les antalgiques mineurs sont retrouvés dans 50% des cas.

Cette adaptation thérapeutique est intéressante si elle est efficace : elle permet de soigner à moindre coût le patient migraineux avec des molécules utilisées depuis longtemps. De plus, cette stratégie thérapeutique peut également être bénéfique pour les patients ayant des crises assez fréquentes afin d'éviter le dépassement des doses maximales tolérées.

Par contre dans 29% des cas, les patients ont recours aux antalgiques morphiniques mineurs alors que leur efficacité n'est pas prouvée et qu'ils exposent à un risque de dépendance.

□ **Efficacité du triptan à chaque prise**

Dans 60% des cas, le traitement par triptan est jugé **efficace à chaque crise** ($p \leq 0,001$). Cependant, 40% des migraineux ne sont pas systématiquement soulagés par les triptans. Ce fort pourcentage peut s'expliquer par la complexité des crises de migraine au sein d'un même patient. Ainsi une crise de migraine peut être soulagée par le triptan alors qu'une autre ne le sera pas.

Dans le cas où le traitement par triptan s'avère inefficace, 46% des patients ont recours à un autre traitement (souvent un antalgique mineur) alors que les autres attendent la fin de leur migraine sans aucune prise de médicament. Aucun autre triptan n'a été utilisé en alternative chez les patients en ayant plusieurs à leur disposition. Cette attitude évite un effet additif de la toxicité.

▣ Modalités de prise du triptan

Les modalités de prise sont différentes pour un même patient en fonction des crises. La majorité d'entre eux prennent soit un comprimé, soit deux comprimés successifs. Lors d'une prise unique d'un comprimé, 85% observent une disparition de la céphalée dans un délai inférieur ou égal à 2 heures ($p \leq 0,001$). Or, globalement la disparition de la céphalée à 2 heures est retrouvée chez 20 à 30% des patients. Cette différence de résultats pourrait s'expliquer par une mauvaise compréhension du terme « disparition de la céphalée » : il a pu être interprété en termes de « soulagement de la céphalée ». Face à une récurrence de la céphalée, certains patients sont amenés à prendre un deuxième comprimé. La précision de notre questionnaire ne nous permet pas de déceler les patients qui prennent un 2^{ème} comprimé suite à la prise inefficace d'un 1^{er} comprimé. En effet si un patient n'est pas soulagé 2 à 4 heures après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise lors de la même crise car aucun avantage n'a été démontré (*Monographies du VIDAL 2001*).

Nous avons analysé les intervalles de prises successives.

- ◆ Sous NARAMIG[®], il faut respecter un intervalle d'au moins 4 heures entre deux prises (*Monographies du VIDAL 2001*). Or, dans notre échantillon, 33% des personnes prenant deux comprimés successifs ne respectent pas cet intervalle :
 - Intervalle de 30 minutes : 43% des patients.
 - Intervalle de 1 heure : 28,5% des patients.
 - Intervalle de 2 heures : 28,5% des patients.
- ◆ Sous ZOMIG[®] et IMIGRANE[®], il faut respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre deux prises. Or, dans notre échantillon, 32% des personnes prenant deux comprimés successifs ne respectent pas cet intervalle :
 - Intervalle de 30 minutes : 57% des patients.
 - Intervalle de 1 heure : 43% des patients.

Globalement, 33% des patients ne respectent pas les modalités de prises. Le délai entre 2 prises tient compte du temps minimum pour évaluer une efficacité du traitement et des paramètres pharmacocinétiques. Le risque est soit d'avoir recours à une 2^{ème} prise alors que la première n'a pas été efficace, soit de ne pas avoir respecté le temps nécessaire pour évaluer son efficacité.

Nous avons dénombré 9 patients prenant deux comprimés en même temps. Pour l'IMIGRANE[®] (2 patients), il s'agissait du dosage le plus faible (50 mg), la dose optimale est respectée. Dans les autres cas (7 patients), les patients ont doublé la dose et n'ont pas respecté la dose optimale. En effet, des études dose-effet ont été menées dans le but de déterminer la dose optimale qui correspond au meilleur rapport efficacité/tolérance.

□ Associations de traitements

Dans 50% des cas, les patients migraineux associent d'autres traitements (médicamenteux ou non) à la prise de triptans. Les médicaments cités sont pour la plupart des traitements non spécifiques de la crise de migraine ainsi que des traitements de fond. Le but de cette question était de mettre en évidence les associations de médicaments rencontrées au cours d'une même crise. Étant donné les réponses des patients nous ne pouvons pas interpréter les données. Nous pouvons toutefois souligner la prise concomitante de triptans et d'ISRS. Cette association est à prendre en compte car elle expose à un risque de syndrome sérotoninergique (rare) : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, coma.

Les traitements non médicamenteux mentionnés dans notre échantillon sont les suivants :

- Homéopathie : 3,2%
- Phytothérapie : 2,4%
- Relaxation : 11,2%

Les majorité des études concernant l'homéopathie et la phytothérapie dans le traitement de la migraine n'ont pas été concluantes sur leur supériorité *versus* placebo. Cependant les méthodes permettant de diminuer les facteurs déclenchants comme le stress ou l'anxiété ne peuvent que contribuer à améliorer la prise en charge de la migraine.

□ **Fréquence de prise de triptans par les patients**

Quatre-vingt-un pour-cent des patients estiment qu'ils prennent fréquemment leur triptan ($p \leq 0,001$). Les différentes fréquence de prise sont répertoriées ci-dessous :

- 16% déclarent prendre plus de 2 fois par semaine leur triptan voire pour certains jusqu'à 6 fois par semaine
- 32% des patients prennent leur traitement 1 à 2 fois par semaine
- 47% des patients prennent leur traitement 1 à 2 fois par mois
- 5% des patients prennent leur traitement 4 à 5 fois par an

Certains patients (4%) prennent presque **quotidiennement** leur traitement de crise ce qui est abusif. Ceci peut provoquer des **céphalées d'origine médicamenteuse**, auquel cas un sevrage doit être envisagé afin de mettre un terme à ce phénomène céphalalgique auto-entretenu, (*Lantéri-Minet, 2000*). Un patient de notre échantillon nous a signalé qu'il avait eu recours à une cure de désintoxication aux triptans suite à l'apparition de céphalées quotidiennes. Ce qui est étonnant est que ces patients doivent forcément être suivis médicalement pour avoir une prescription de triptans. Il serait souhaitable d'avertir les médecins traitants de ces abus.

La céphalée chronique quotidienne est un syndrome couramment rencontré. Les patients migraineux avec des crises récurrentes ont recours à une prise régulière d'analgésiques et sont souvent affectés par ce syndrome. En se basant sur l'expérience clinique, l'arrêt de tout traitement devrait être envisagé en 1^{ère} intention chez ces patients ; en l'absence

d'amélioration, le recours à un antidépresseur tricyclique est recommandé, (*Linton-Dahlôf et al, 2001*).

□ **Effets indésirables informés et ressentis**

Seulement **49% des patients ont été informés des effets indésirables potentiels** (NS).

Les plus fréquemment cités par ordre décroissant : nausées (39%), oppression de gorge (38%), vertiges (36%), fourmillements (21%), augmentation de la céphalée (10%), prise de poids (7%), accoutumance, effet rebond et crises induites (5%).

Soixante-quatre pour-cent des patients ont ressenti des effets indésirables ($p \leq 0,001$) :

nausées (22%), oppression de gorge (20%), vertiges (25%), fourmillements (11%), augmentation de la céphalée (10%), prise de poids (6%), autres (18%). Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans les études sont les nausées, les vertiges et les oppressions de la gorge ou de la poitrine. Les résultats de notre étude vont dans le même sens.

Seulement 49% des patients ont été informés des effets indésirables alors qu'ils ont été 64% à en avoir ressentis. Il est indispensable de prévenir les patients des effets les plus fréquents, sans toutefois les alarmer. Au contraire, ils doivent être informés que ces effets sont généralement transitoires et modérés (pour les triptans) et qu'en cas d'effets persistants, ils doivent le signaler à leur médecin pour une éventuelle modification de leur traitement.

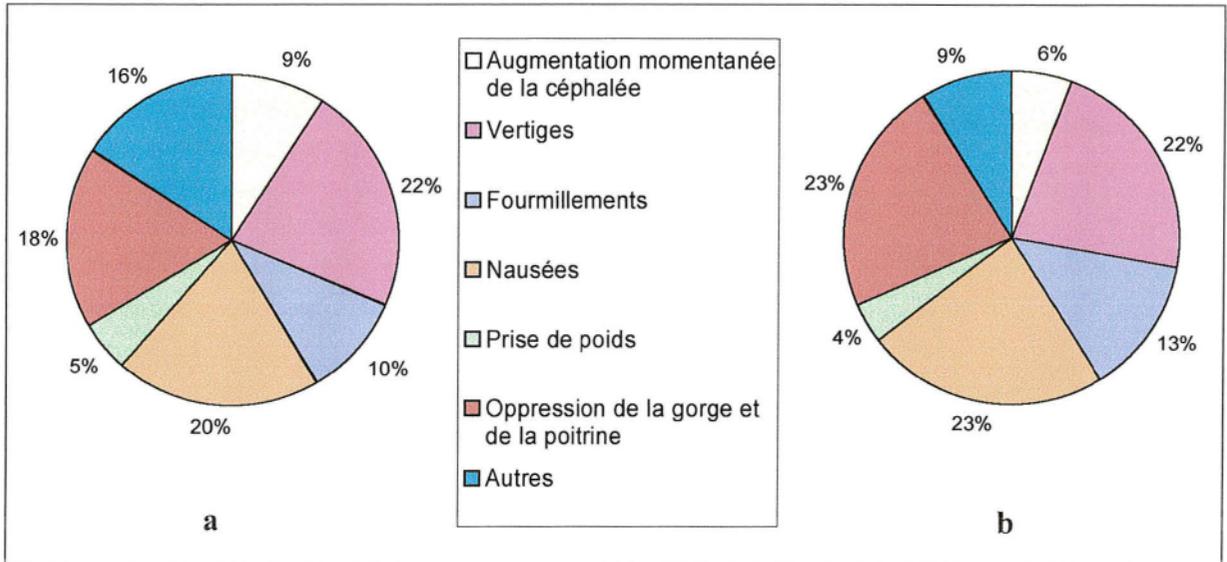


Figure 42 : Proportion des effets indésirables ressentis (a) et informés (b)

Globalement, les effets indésirables ressentis et informés sont les mêmes ce qui montre que les patients sont généralement informés sur les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (vertiges, nausées, oppression de la gorge ou de la poitrine). Cependant, les patients ont pu être influencés par l'information fournie.

VII.1.3. Traitement de fond

□ Présence d'un traitement de fond

Dans notre échantillon, seulement 30% des patients bénéficient d'un traitement de fond ($p \leq 0,001$).

□ Qualité du traitement de fond

Parmi les patients bénéficiant d'un traitement de fond, les β -bloquants (notamment le propranolol) sont prescrits dans 46% des cas. Seuls le métoprolol et le propranolol ont l'A.M.M. dans cette indication. Le nadolol est utilisé par un des patients de même que le bétaxolol. Ce dernier, bien que dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque, ne fait

pas partie des 5 β -bloquants reconnus comme étant efficaces dans la migraine, (*Massiou et Bousser, 1992*).

Les autres traitements sont répartis selon les différentes classes existantes :

- Les antagonistes calciques : SIBELIUM[®] (5), ISOPTINE[®] (1)
- Les anti-sérotoninergiques : SANMIGRAN[®] (1), VIDORA[®] (1), NOCERTONE[®] (1), Dihydroergotamine (5), DESERNIL-SANDOZ[®] (1)
- Les antidépresseurs : ANAFRANIL[®] (1), LAROXYL[®] (4)
DEROXAT[®](1) SEROPRAM[®] (1)
- Les anticonvulsivants : DEPAKINE[®] (1) RIVOTRIL[®] (1)
- Les AINS : ANTADYS[®] (1)
- Homéopathie en préparation (1) () = nombre de patients

D'après la littérature, la plupart des traitements proposés ont un niveau d'efficacité comparable, (*Massiou, 2000b*). Parmi les médicaments cités, seulement certains ont l'A.M.M. dans le traitement de fond de la migraine (propranolol, métoprolol, pizotifène, dihydroergotamine, flunarizine, indoramine, oxétorone et méthysergide), mais cela n'empêche pas les prescripteurs d'en utiliser d'autres. En effet, les antidépresseurs et les anticonvulsivants se sont également avérés efficaces, (*Massiou, 1998*).

Lors d'une enquête effectuée auprès de prescripteurs, les deux molécules les plus couramment prescrites étaient les β -bloquants et la dihydroergotamine, (*Lantéri-Minet et al, 2000a*). Nous retrouvons dans notre enquête une forte prescription de β -bloquants (46%), puis vient à la même fréquence la dihydroergotamine, la flunarizine et les tricycliques (14%), alors que ces derniers n'ont pas l'A.M.M. dans cette indication. Tous les antidépresseurs confondus ont une place importante (19%) ce qui suggèrent que les prescripteurs ont observé leur efficacité au cours leur expérience.

| Traitements de fond | Etude Lanteri-Minet et al, 2000a | Résultats de notre enquête |
|---------------------|----------------------------------|----------------------------|
| β -bloquants | 54% | 46% |
| Dihydroergotamine | 55% | 14% |
| Tricycliques | 18% | 14% |
| Pizotifène | 16% | 3% |
| Flunarizine | 11% | 14% |
| Indoramine | 13% | 3% |
| Oxétorone | 7% | 3% |
| Méthysergide | 3% | 3% |
| Vérapamil | 1% | 3% |
| Valproate de sodium | 0% | 3% |

Figure 43 : Répartition de la prescription des traitements de fond

Certains patients présentent plusieurs traitements de fond avec comme associations :

- SIBELIUM[®] et propranolol
- LAROXYL[®] et propranolol **ou** ISOPTINE[®] **ou** CORGARD[®]

Or, la monothérapie est de règle en augmentant progressivement les doses jusqu'à une bonne efficacité tout en conservant une bonne tolérance. Les associations n'ont jamais été démontrées plus efficaces qu'un traitement unique, (<http://agmed.sante.gouv.fr>).

□ Effets indésirables informés et ressentis

Dans 46% des cas, les patients ont été avertis de la survenue possible d'effets indésirables (NS). Par ordre de fréquence, les effets indésirables cités ont été : fatigue (35%), somnolence (35%), troubles digestifs (24%), effets indésirables autres que ceux cités (24%), prise de poids (18%). Il faut bien insister que le médicament n'apporte pas de calories mais qu'il peut entraîner une prise de poids par augmentation de l'appétit.

Trente-deux pour-cent des patients n'ont ressenti aucun effet indésirable ($p \leq 0,005$). Par ordre de fréquence, les effets indésirables ressentis ont été : fatigue (35%), somnolence (19%), prise de poids (14%), troubles digestifs (11%) et effets indésirables autres (14%).

□ Effets indésirables sous β -bloquants

Les effets indésirables ressentis sous β -bloquants (traitement de fond le plus prescrit dans notre enquête) sont représentés dans le graphique ci-dessous :

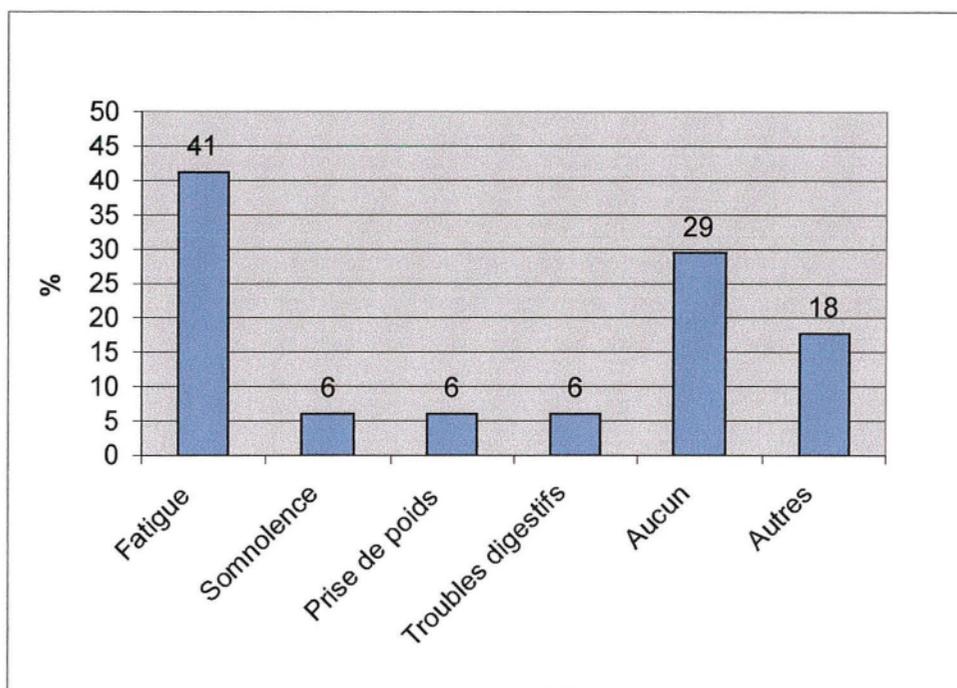


Figure 44 : Effets indésirables ressentis sous β -bloquants

Globalement, les β -bloquants présentent un bon profil de tolérance : 29% des patients de notre échantillon n'ont ressenti aucun effet indésirable. La fatigue, avec une fréquence de 45% est l'effet indésirable le plus souvent cité.

▫ **Observance du traitement de fond**

Pour 43% d'entre eux, il leur est déjà arrivé d'oublier de prendre leur traitement de fond (NS). L'observance du traitement prophylactique de la migraine a fait l'objet d'une étude. Il ressort que 66% des patients prennent correctement leur traitement avec une proportion plus importante de patients ayant une prise par jour. Cette étude met en évidence une **mauvaise observance** du traitement de fond (majorée lors de prises pluri-quotidiennes) qui pourrait interférer avec son efficacité, (*Mulleners et al, 1998*).

En outre, nous avons observé qu'une personne a doublé la dose le jour suivant l'oubli de la prise du médicament (DIHYDROERGOTAMINE SANDOZ®). Ce comportement n'améliore pas l'efficacité du traitement de fond ; de plus, le surdosage en dérivés ergotés peut exposer au risque d'ergotisme. Il est donc **important d'informer** le patient qu'en cas d'oubli, il vaut mieux s'abstenir de doubler la dose.

▫ **Bénéfices apportés**

Soixante-dix pour-cent des patients considèrent que le traitement de fond leur a apporté un bénéfice ($p \leq 0,001$). Dix-neuf pour-cent des patients n'ont remarqué aucun bénéfice et 11% personnes ne se prononcent pas.

Soixante-treize pour-cent ont observé une diminution de la fréquence des crises et 46% ont remarqué une diminution de l'intensité des crises.

▫ **Cas particulier des patients sous dihydroergotamine**

Cinq personnes associent la dihydroergotamine (traitement de fond) aux triptans. Or cette association est contre-indiquée du fait d'un risque accru de vasospasme coronarien théoriquement possible. En effet, un délai de 24 heures doit être respecté entre l'arrêt de la dihydroergotamine et la prise de triptan. Dans le cas où le triptan est pris avant la dihydroergotamine, un délai de 6 heures est nécessaire entre les 2 prises.

Nous nous sommes ainsi intéressées à ces patients afin de vérifier si l'intervalle nécessaire entre les traitements de fond et de crise était bien respecté. Trois personnes n'ont pas su nous informer de ce délai. Les autres prennent le traitement de crise après le traitement de fond dans un intervalle de temps inférieur à 6 heures et ainsi ne respectent pas les recommandations. Vraisemblablement les patients n'ont pas été informés de ces modalités de prise et encourent le risque de vasospasme.

□ **Fréquence des crises et traitement de fond**

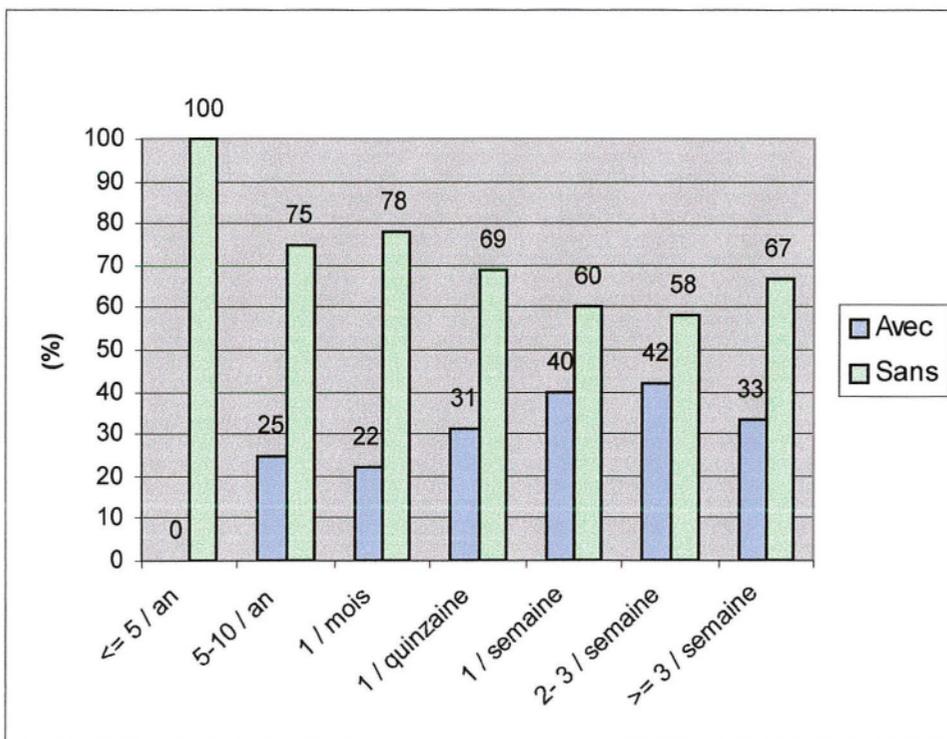


Figure 45 : Répartition des patients par fréquence de crise avec ou sans traitement de fond

Globalement, les patients sous traitement de fond sont en minorité malgré une fréquence des crises élevée dans la population étudiée. En effet, l'instauration d'un traitement de fond se justifie avant tout en cas de crises fréquentes. Nous pouvons nous interroger sur les raisons de cette absence de prescription :

- Est-ce dû au patient estimant la prise quotidienne (voire pluri-quotidienne) trop contraignante ?
- Est-ce dû à un rapport bénéfice/risque estimé trop faible par le prescripteur ?
- Est-ce dû à une mauvaise information des patients et des prescripteurs sur les bénéfices apportés par le traitement de fond et le délai nécessaire à son efficacité ?

VII.2 Conclusion de l'enquête

Dans la plupart des cas, les patients ont eu recours aux triptans après échec d'autres traitements. Une **grande majorité de patients** (85%) observe un **soulagement de la céphalée à 2 heures** (critère principal de l'efficacité des triptans). Les patients de notre échantillon ont des migraines invalidantes : fréquence, durée et intensité des crises importantes. Nombre d'entre eux n'adaptent pas le traitement à chaque crise migraineuse et **prennent systématiquement leur triptan**, ce qui peut conduire à des abus médicamenteux.

Il faut rappeler aux patients que le **traitement de crise** doit être **pris ponctuellement** dans le but d'arrêter la crise, contrairement au traitement fond. Celui-ci nécessite une **prise quotidienne** et vise à diminuer la fréquence des crises et, dans le meilleur des cas, à les faire disparaître. Ainsi, le traitement de fond permet de diminuer la prise de traitement de crise et de **limiter les abus**.

Nous avons pu constater une **faible prescription de traitement de fond** même chez les patients ayant des crises fréquentes. Les prescripteurs ne sont peut-être pas suffisamment informés de l'efficacité et des modalités de prise des traitements de fond. La prise en charge de la migraine ne se résume pas à arrêter la crise lorsqu'elle survient mais à la prévenir en jouant à la fois sur l'hygiène de vie et le terrain du patient.

Le traitement antimigraineux doit être expliqué correctement au patient, en insistant particulièrement sur la distinction entre les traitement de crise et de fond, sur les modalités de prise, sans négliger l'information concernant les effets indésirables potentiels. En effet, il ressort de notre enquête **une sous-information des patients** sur ces points. Médecins et pharmaciens ont tous deux un rôle important à jouer pour pallier à ce problème.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : **Laetitia ROUX et Sylvie LAMARD.**

TITRE : Le point sur la migraine et sa thérapeutique chez l'adulte en 2001.

Enquête auprès de 125 patients migraineux sous triptans.

Conclusion

La migraine est une maladie neurologique fréquente pour laquelle la prise en charge est individuelle. Bien que sa physiopathologie soit complexe et non encore élucidée, la migraine bénéficie d'un arsenal thérapeutique important. Actuellement, aucun algorithme dans le traitement de la migraine n'est établi, seules des recommandations existent.

L'arrivée de nouveaux traitements de crise, les triptans, a amélioré de façon considérable la prise en charge des patients migraineux. Cependant, certains patients ne sont pas soulagés et d'autres observent une récurrence de leur céphalée. Les triptans prochainement commercialisés pourront peut-être avoir une meilleure efficacité.

Ces traitements, essentiellement symptomatiques, n'ont pas supprimé l'intérêt des traitements de fond. Ces derniers, en diminuant la fréquence des crises, permettent de réduire la consommation du traitement de crise, et ainsi, de limiter les abus pouvant conduire au risque de céphalée chronique quotidienne.

Notre enquête nous a permis de mettre en évidence des abus médicamenteux ainsi qu'un non-respect des modalités de prise des triptans. Ces mésusages sont certainement liés à la sous-information des patients, constatée également pour les effets indésirables. L'instauration d'un traitement de fond pourrait être envisagée plus souvent (notamment en cas de crises fréquentes) afin de traiter le terrain et de réduire le recours au traitement de la crise.

Le pharmacien a un rôle important à jouer pour pallier à la sous-information des patients migraineux. Il est de son devoir d'insister sur le respect des modalités de prise afin d'éviter les abus médicamenteux. Il doit inciter le patient à consulter en cas d'augmentation de la fréquence des céphalées, de façon à reconsidérer et optimiser son traitement. Le pharmacien doit rester à l'écoute des migraineux qui sont souvent incompris par leur entourage. La migraine ne doit pas être considérée comme une fatalité, de nombreuses alternatives thérapeutiques existent.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le octobre 2001

LE DOYEN



P. DEMENGE

LE PRESIDENT DE THESE



PROFESSEUR P. DEMENGE

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS). Fiches de transparence. [<http://agmed.sante.gouv.fr>], 1999.

Amery WK. Prophylactic and curative treatment of migraine with calcium antagonists. *Drugs Design and Delivery*, 1989 ; 4 : 197-203.

Astra Zeneca. ZomigTM 2,5 mg. *Information scientifique - Mentions légales complètes*. 2000.

Bardley-Elliot A, Noble S. Eletriptan. *CNS Drugs*, 1999 ; 12 (4) : 325-333.

Baron JC. Physiopathologie de la migraine : apport de l'imagerie physiologique. *Rev Neurol (Paris)*, 2000; 156 (Suppl. 4) : 15-23.

Boureau F, Kappos L, Schoenen J, Esperanca P, Ashford E. A clinical comparison of sumatriptan nasal spray and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Oract*, 2000 ; 54 (5) : 281-286.

Boussier MG, Massiou H. La conduite du traitement de la migraine. *Pathol Biol*, 1992 ; 40 (4) : 406-412.

Brogden RN, Pinder RM, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS. Low-dose clonidine : a review of its therapeutic efficacy in migraine prophylaxis. *Drugs*, 1975 ; 10 : 357-365.

Burkiewicz JS, Chan JD, Alldredge BK. Eletriptan. Serotonine 5-HT_{1B/1D} receptor agonist for the acute treatment of migraine. *Formulary*, 2000 ; 35 : 129-141.

Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence-based guidelines for migraine headache behavioral and physical treatments.

[<http://www.aoa-net.org/MembersOnly/hcnonpharm.pdf>], 2000 : 1-29.

Cariou C, Walus I, Tourniaire B, et al. Epidémiologie de la migraine chez l'enfant âgé de 5 à 12 ans scolarisé à Paris. [<http://www.pediadol.org/unesco/unesco99/migraine.htm>].

Colucci d'Amato C, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis : a double-blind trial. *Headache*, 1999 ; 39 : 716-719.

Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol*, 1979 ; 36 : 695-699.

d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis : a double-blind trial. *Headache*, 1999 ; 39 : 716-719.

Dahlöf C, Boswell D, Winter P, et al. A comparison of the efficacy, safety and tolerability of naratriptan and sumatriptan. [Abstract]. *Cephalalgia*, 1997 ; 17 : 426.

Dahlöf C, Winter P, Whitehouse H, Hassani H. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of oral naratriptan and oral sumatriptan in the acute treatment of migraine. [Abstract]. *Neurology*, 1997 ; 48 (3 Suppl. 2).

De Boucker T. Echelles et classifications. La classification des céphalées de l'International Headache Society. *Rev Neurol (Paris)*, 2000 ; 156 (2) : 187-191.

Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topcuoglu MA. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. [Abstract]. *Headache*, 2001; 41 (2) : 171-177.

Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine : a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ther*, 2000 ; 151 : 145-148.

Diener HC, Föh M, Iaccarino C, et al. Cyclandelate in the prophylaxis of migraine : a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. *Cephalalgia*, 1996 ; 16 : 441-447.

Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, et al. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia*, 2001a ; 21 (2) : 120-128.

Diener HC, Krupp P, Schmitt J, Steitz G, Milde K, Freytag S. Cyclandelate in the prophylaxis of migraine : a placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 2001b ; 21 (1) : 66-70.

Diener HC, Tfelt-Hansen P, De Beukelaar F, et al. The efficacy and safety of sc Alniditan vs. sc Sumatriptan in the acute treatment of migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*, 2001c ; 21 (6) : 672-679.

Dooley M, Faulds D. Rizatriptan. A review of its efficacy in the management of migraine. *Drugs*, 1999 ; 58 (4) : 699-723.

Dousset V, Henry P, Michel P. Epidémiologie des céphalées. *Rev Neurol (Paris)*, 2000 ; 156 (Suppl. 4) : 24-29.

Ducros A. Génétique de la migraine. *Pathol Biol*, 2000 ; 48 : 658-662.

Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headaches and migraines ? A systematic review. *J Pain Symptom Manage*, 1999 ; 18 (5) : 353-357.

Expertise collective. La migraine. Connaissances descriptives, traitements et prévention. *INSERM*, 1998.

Ferrari MD. La migraine. *Lancet*, 1998 ; 351 (9108) : 1043-1051.

Géraud G, Olesen J, Pfaffenrath V, et al. Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan : issues in migraine trial design. *Cephalalgia*, 2000 ; 20 : 30-38.

- Géraud G, Valette C.** Sumatriptan 20 mg administré par voie nasale : efficacité, tolérance et qualité de vie des patients migraineux. *Rev Neurol (Paris)*, 2000 ; **156** : 6-7, 646-653.
- Gillis JC, Benfield P, Goa KL.** Transnasal butorphanol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute pain management. *Drugs*, 1995 ; **50** (1) : 157-175.
- Glaxosmithkline.** La migraine. [<http://www.migraine-glaxosmithkline.com.fr>].
- Goadsby PJ.** A triptan too far ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998 ; **64** (2) : 143-147.
- Goadsby PJ.** Rizatriptan in the acute treatment : update on new comparative data. *Cephalalgia*, 2000 ; **20** (Suppl. 1) : 10-15.
- Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, et al.** Eletriptan in acute migraine : a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology*, 2000 ; **54** : 156-163.
- Goadsby PJ, Hargreaves RJ.** Mechanisms of action of serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists : insights into migraine pathophysiology using rizatriptan. *Neurology*, 2000 ; **55** (Suppl. 2) : 8-14.
- Goldstein J, Dahlöf CG, Diener HC, et al.** Alniditan in the acute treatment of migraine attacks : a subcutaneous dose-finding study. Subcutaneous alniditan study group. *Cephalalgia*, 1996 ; **16** (7) : 497-502.
- Gras J, Cardelus I, Llenas J, Palacios JM.** Cardiovascular safety profile of almotriptan, a new indolic for the treatment of migraine. *Eur J Pharmacol*, 2000 ; **410** : 53-59.
- Gunasekara NS, Wiseman LR.** Naratriptan. *CNS Drugs*, 1997 ; **8** (5) : 402-408.
- Hakkarainen H, Quiding H, Stockman O.** Mild analgesics as an alternative to ergotamine in migraine. A comparative trial with acetylsalicylic acid, ergotamine tartrate, and a dextropropoxyphène compound. *J Clin Pharmacol*, 1980 ; **20** (10) : 590-595.
- Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P.** Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children. A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*, 1997 ; **48** : 103-107.
- Hamon M, Bourgoin S.** Implications de la sérotonine et d'autres molécules neuroactives dans la physiopathogénie de la migraine. Hypothèses actuelles. *Pathol Biol*, 2000 ; **48** : 619-629.
- Hargreaves RJ.** Pharmacology and potential mechanisms of action of rizatriptan. *Cephalalgia*, 2000 ; **20** (Suppl. 1) : 2-9.
- Henry P, Duru G, Chazot G, Dartigues JF et le GRIM.** La migraine en France. Etude épidémiologique, impact socio-économique et qualité de vie. *John Libbey Eurotext, Paris*, 1993.

Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine : a meta-analytic review. *Headache*, 1991 ; **31** : 333-340.

Jenkins S. Botulinum toxine type A as a migraine preventive treatment. [Abstract] *Headache*, 2001 ; **40** : 445-450.

Klassen A, Elkind A, Asgharnejad M, Webster C, Laurenza A and on behalf of the Naratriptan S2WA3001 Study Group. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a doubled-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Headache*, 1997 ; **37** : 640-645.

Lantéri-Minet M, Alchaar H, Besson G, et al. Etude pharmaco-épidémiologique sur le traitement de fond de la migraine. Enquête nationale sur les attitudes de prescription des omni-praticiens et des neurologues français. *Rev Neurol (Paris)*, 2000a ; **156** (12) : 1106-1112.

Lantéri-Minet M, Lucas C, Leroy L. Caractéristiques des patients migraineux. *Pathol Biol*, 2000b ; **4** (Suppl. 5) : 8-13.

Lantéri-Minet M. Les céphalées par abus médicamenteux. *Pathol Biol*, 2000 ; **48** : 707-714.

Le Jeune C. Traitement prophylactique de la migraine. *Pathol Biol*, 2000 ; **48** : 690-696.

Leniger T, Wiemann M, Bingmann D, Hufnagel A, Bonnet U. Different effects of GABAergic anticonvulsants on 4-aminopyridine-induced spontaneous GABAergic hyperpolarizations of hippocampal pyramidal cells – implication for their potency in migraine therapy. *Cephalalgia*, 2000 ; **20** : 533-537.

Limmroth V, Kazarawa Z, Fritsche G, Diener HC. Headache after frequent use of serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet*, 1999 ; **353** : 378.

Linton-Dahlöf P, Linde M, Dahlöf C. [A vicious circle when headache medication is the cause of chronic headache. A well-planned ambulatory detoxication can result in dramatic improvement]. [Abstract]. *Lakartidningen*, 2001 ; **98** (26-27) : 3128-3131.

Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain. *Arch Neurol*, 1998 ; **55** : 210-217.

Lucas C, Lantéri-Minet M, Leroy L. FRAMIG (III) : comportements thérapeutiques des migraineux. *La lettre du neurologue*, 2000 ; **4** (Suppl. 5) : 21-29.

MacGrégor A. Migraine associated with menstruations. *Funct Neurol*, 2000 ; **15** (Suppl. 3) : 143-153.

Maizels M, Scott B, Cohen W, Chen W. Intranasal lidocaine for treatment of migraine. A randomized double-blind, controlled trial. *JAMA*, 1996 ; **276** : 319-321.

- Mannivet P, Soliman HR, Callebert J, Laplanche JL, Launay JM.** Mécanismes biochimiques dans la physiopathologie migraineuse. *Pathol Biol*, 2000 ; **48** : 630-641.
- Massiou H.** La migraine. Traitements de fond. *John Libbey Eurotext*, 1998 : 107-117.
- Massiou H.** Hormones féminines et migraine. *Pathol Biol (Paris)*, 2000a ; **48** : 672-678.
- Massiou H.** Les traitements prophylactiques de la migraine. *Rev Neurol (Paris)*, 2000b ; **156** (Suppl. 4) : 79-86.
- Massiou H, Bousser MG.** Bêta-bloquants et migraine. *Pathol Biol*, 1992 ; **40** (4) : 373-380.
- Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH et al.** Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting : pharmacological management of acute attacks. [<http://www.aoa-net.org/MembersOnly/hcacute.pdf>], 2000 : 1-58.
- Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M, Laurenza A.** Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*, 1997 ; **49** : 1485-1490.
- Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al.** Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache*, 2001 ; **41** : 119-128.
- McNeely W, Goa KL.** Diclofenac-potassium in migraine. A review. *Drugs*, 1999 ; **57** (6) : 991-1003.
- Michel P, Pariente P, Duru G, Dreyfus JP, Chabriat H, Henry P.** A population-based, nationwide, comparative survey of access to care in migraine in France. *Cephalalgia*, 1996 ; **16** : 50-55.
- Mick G.** Physiopathologie de la crise migraineuse et modes d'action des antimigraineux : dernières nouvelles du monde animal. *Pathol Biol*, 2000 ; **48** : 593-607.
- Minton N, Sawyer J.** Headache after frequent triptan use. *Lancet*, 1999 ; **353** : 1363.
- Mulleners WM, Whitmarsh TE, Stenier TJ.** Non compliance may render migraine prophylaxis useless, but once-daily regimens are better. *Cephalalgia*, 1998 ; **18** (1) : 52-56.
- Pascual J, Munoz R, Leira R.** An open preference study with sumatriptan 50 mg and zolmitriptan 2.5 mg in 100 migraine patients. *Cephalalgia*, 2001 ; **21** (6) : 680-684.
- Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R.** Prophylaxis of migraine with oral magnesium : results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*, 1996 ; **16** (4) : 257-263.
- Perry CM, Markham A.** Sumatriptan. An updated review of its use in migraine. *Drugs*, 1998 ; **6** : 889-922.

Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine : defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache*, 1998 ; **38** : 184-190.

Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine : a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 1996 ; **16** (6) : 436-440.

Pradalier A, Ollat H. Migraine and alcohol. *Headache Quart*, 1991 ; **2** : 177-186.

Pradalier A, Vincent D. Migraine et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Pathol Biol (Paris)*, 1992 ; **40** : 397-405.

Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting : pharmacological management for prevention of migraine.

[<http://www.aoa-net.org/MembersOnly/hcprevent.pdf>], 2000 : 1-55.

Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, et al. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig*, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. *Neurology*, 1997 ; **49** : 1210-1218.

Sakai F. Safety and tolerability of rizatriptan. *Cephalalgia*, 2000 ; **20** (Suppl. 1) : 16-19.

Saper JR. The use of rizatriptan in the treatment of acute, multiple migraine attacks. *Neurology*, 2000 ; **55** (Suppl. 2) : 15-18.

Schmuck K, Ullmer C, Kalkman HO, Probst A, Lbbert H. Activation of meningeal 5-HT_{2B} receptors : an early step in the generation of migraine headache ? *Eur J Neurosci*, 1996 ; **8** : 959-967.

Schoenen J. Traitements antimigraineux : présent et avenir. *Rev Med Liege*, 1999 ; **54** (2) : 79-86.

Schoenen J. When should triptans be taken during a migraine attack ? *CNS Drugs*, 2001 ; **15** (8) : 583-587.

Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*, 1998 ; **50** : 466-470.

Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) : randomised, placebo-controlled, crossover study. *BMJ*, 2001 ; **322** : 19-22.

Shelton CE, Connelly JF. Valproic acid : a migraine prophylaxis alternative. *Ann Pharmacother*, 1996 ; **30** : 865-866.

Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia*, 1998 ; **18** : 421-435.

Smits MG, van der Meer YG, Pfeil JP, Rijnierse JJ, Vos AJ. Perimenstrual migraine : Effect of Estraderm TTS[®] and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache*, 1993 ; 34 : 103-106.

Solomon GD. Vérapamil in migraine prophylaxis. A five-year review. *Headache*, 1989 ; 29 : 425-427.

Solomon GD, Cady RK, Klapper JA, et al. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology*, 1997 ; 49 : 1219-1225.

Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ. Verapamil prophylaxis of migraine. *JAMA*, 1983 ; 250 : 2500-2502.

Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ. Traitement préventif de la migraine par le vérapamil. *JAMA*, 1984 ; 9 (78) : 104-110.

Spencer CM, Gunasekara NS, Hills C. Zolmitriptan. A review of its use in migraine. *Drugs*, 1999 ; 58 (2) : 347-374.

Spierings ELH, Gomez-Mancella B, Grosz DE, Rowland CR, Whaley FS, Jirgens KJ. Oral almotriptan vs oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine. A double-blind, randomized, parallel-group, optimum-dose comparison. *Arch Neurol*, 2001 ; 58 : 944-950.

Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinson M. S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine : a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 1998 ; 18 : 283-286.

Stephen D, Silberstein MD, Young WB. Practice parameter : appropriate use of ergotamine tartrate and dihydroergotamine in the treatment of migraine and status migrainosus (Summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 1995 ; 45 : 585-587.

Stephen D, Silberstein MD. The pharmacology of ergotamine and dihydroergotamine. *Headache*, 1997 ; 37 (Suppl. 1) : 15-25.

Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology*, 1996 ; 47 : 52-59.

Tfelt-Hansen P, Ryan RE. Oral therapy for migraine : Comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology*, 2000, 55 (Suppl. 2) : 19-24.

Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs*, 2000a, 60 (6) : 1259-1287.

Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. *Brain*, 2000b ; 123 : 9-18.

Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants : a meta-analysis. *Am J Med*, 2001 ; 111 (1) : 54-63.

Treves TA, Kuritzky A, Hering R, Korczyn AD. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of acute migraine. *Headache*, 1998 ; **38** (8) : 614-617.

Vidal. *Dictionnaire des médicaments*. 77^{ème} édition, Paris : Editions OVP, 2001.

Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. Feverfew as a preventive treatment for migraine : a systematic review. *Cephalalgia*, 1998 ; **18** (10) : 704-708.

Vyas KP, Halpin RA, Geer LA et al. Disposition and pharmacokinetics of antimigraine drug, rizatriptan, in humans. *Drug Metab Dispo*, 2000 ; **28** (1) : 89-95.

Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA. Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. *Headache*, 2001 ; **41** (3) : 303-309.

ANNEXES

| Médicaments | Posologie (par jour) | Effets indésirables | Contre-indications |
|---|--|--|---|
| β-BLOQUANTS | | | |
| Propranolol AVLOCARDYL® | 40-240 mg | Fréquents : somnolence, asthénie, mauvaise tolérance à l'effort Rares : insomnie, cauchemars, impuissance, dépression | Asthme, insuffisance cardiaque BAV, bradycardies Syndromes de Raynaud N.B. : possibilité d'aggravation des migraines avec aura |
| Métoprolol SELOKEN® | 100-200 mg | | |
| Timolol TIMACOR® | 10-20 mg | | |
| Aténolol TENORMINE® | 100 mg | | |
| Nadolol CORGARD® | 80-240 mg | | |
| ANTISEROTONINERGIQUES | | | |
| Pizotifène SANMIGRAN® | 2 mg (3 cp en 1 prise le soir) | Somnolence, prise de poids | Glaucome, adénome prostatique |
| Oxétorone NOCERTONE® | 120-180 mg (2-3 cp en 1 prise le soir) | Fréquent : somnolence Rares : diarrhée nécessitant l'arrêt du traitement | |
| Flunarizine SIBELIUM® | 10 mg (1 cp le soir) pas plus de 6 mois d'affilée | Fréquents : somnolence, prise de poids Rares : dépression, syndrome extrapyramidal | Syndrome dépressif Syndrome extrapyramidal |
| ANTIDEPRESSEURS | | | |
| Imipraminiques Amitriptyline LAROXYL® | 20-50 mg le soir | Somnolence, sécheresse buccale, prise de poids | Glaucome, adénome prostatique, IMAO |
| ISRS Fluoxétine PROZAC® | 20 mg | Somnolence, insomnie, sécheresse buccale | IMAO |
| AUTRES TRAITEMENTS DE FOND | | | |
| AINS Naproxène APRANAX® | 1100 mg | Troubles digestifs, ulcères, Baisse d'efficacité du stérilet | Ulcère digestif, stérilet |
| Anticonvulsivants Valproate de sodium DEPAKINE® | 500-1000 mg | Nausées, prise de poids, alopecie, somnolence, Tremblements, atteinte hépatique | Pathologies hépatiques |

Annexe 1 : Les différents traitements de fond de la migraine

Annexe 2 : Questionnaire s'adressant aux patients migraineux
sous triptans

Sexe Masculin Féminin

Année de naissance

Profession

I - VOTRE MIGRAINE

1. De quel type de migraine souffrez-vous ?

- Migraine avec aura* Migraine sans aura Autre : *citez*

***L'aura migraineuse** est définie par des signes neurologiques préalables qui annoncent la crise. Si vous présentez l'un et/ou l'autre des signes suivants, cochez les cases appropriées :

- Aura visuelle (*vision floue, points lumineux...*)
 Aura sensitive (*engourdissements, fourmillements...*)
 Aura aphasique (*troubles du langage...*)
 Aura motrice (*paralysie unilatérale...*)

2. Fréquence des crises

NSP = ne sait pas .

- ≥3/semaine 2-3/semaine 1/semaine 1/quinzaine
 1/mois 5-10/an ≤5/an NSP

3. Durée des crises

- 2 à 4h 4 à 6h 6 à 12h ≅ 24h
 ≅ 48h ≅ 72h NSP

4. Intensité des crises

- Faible Modérée Forte Extrêmement forte

5. Existe-t-il des prodromes (signes prémonitoires) qui précèdent vos céphalées (mal de tête) ?

- Non Oui

- Si oui,** Irritabilité Asthénie Somnolence
 Sensation de faim Autres : *citez*

II - VOTRE TRAITEMENT DE LA CRISE MIGRAINEUSE

12. Quel est le traitement de crise prescrit par votre médecin ?

- IMIGRANE[®] NARAMIG[®] ZOMIG[®] ZOMIGORO[®]

13. Votre traitement de crise actuel diffère-t-il de votre traitement initial ? Non Oui

↘ *Si oui,* * Quel était votre traitement de crise initial ?

Citez

* Pour quelles raisons l'avez-vous arrêté ?

- Efficacité nulle
 Effets indésirables : *Citez*
 Diminution d'efficacité
 Autres : *Citez*

14. Prenez-vous ce traitement (coché en 12) à chaque crise migraineuse ? Non Oui

↘ *Si non, pourquoi ?*

- Intensité de la crise parfois plus faible
 Autres : *Citez*.....

↘ *Si non, que faites-vous ?*

- Recours à un autre traitement médicamenteux *Citez*.....
 Recours à aucun autre traitement

15. Votre traitement de crise est-il efficace à chaque migraine ? Non Oui

↘ *Si non, que faites-vous ?*

- Recours à un autre traitement médicamenteux *Citez*.....
 Recours à aucun autre traitement

16. Lorsque votre traitement de crise est efficace, il l'est suite à la prise de :

- Un seul comprimé Deux comprimés en même temps
 Deux comprimés successifs Autre : citez

✎ Si vous prenez un seul comprimé, la douleur disparaît-elle dans un délai inférieur ou égal à 2 heures ? Non Oui

✎ Si vous prenez deux prises successives, quel intervalle de temps sépare la 2^{ème} prise de la 1^{ère} ?

- 15 min 30 min 1 h 2 h
 3 h 4 h Autre : citez

17. Associez-vous votre traitement de crise (coché en 12) à d'autres "traitements"? Non Oui

✎ Si oui, lesquels sont-ils ?

- Autre médicament Homéopathie Phytothérapie (plantes) Relaxation Autre
Citez

✎ Si oui, quels sont les médicaments que vous associez le plus fréquemment ?

Citez : + +

18. Vous arrive-t-il de prendre fréquemment votre traitement de crise ?

- Non Oui ⇒ ../semaine ou ../mois ou ../an

19. Avez-vous été informé des effets indésirables dus au traitement de crise ? Non Oui

✎ Si oui, lesquels ?

- Resserrement de la gorge et de la poitrine Prise de poids
 Augmentation momentanée de la céphalée Vertiges
 Fourmillements Nausées
 Autres

20. Quels sont ceux que vous avez effectivement ressentis ?

- Resserrement de la gorge et de la poitrine Prise de poids
 Augmentation momentanée de la céphalée Vertiges
 Fourmillements Nausées
 Autres

III -VOTRE TRAITEMENT DE FOND (traitement quotidien)

21. Avez-vous un traitement de fond contre la migraine ? Non Oui

↳ Si oui, lequel ?

- Avlocardyl[®], SELOKEN[®] SANMIGRAN[®] SIBELIUM[®]
 DIHYDROERGOTAMINE SANDOZ[®] Autre : *Citez*.....

22. Avez-vous été informé des effets indésirables dus au traitement de fond ? Non Oui

↳ Si oui, lesquels ?

- Prise de poids Somnolence Fatigue
 Troubles digestifs Autres : *Citez*.....

23. Quels sont ceux que vous avez effectivement ressentis ?

- Prise de poids Somnolence Fatigue
 Troubles digestifs Autres : *Citez*.....

24. Vous est-il déjà arrivé d'oublier de prendre votre traitement de fond ? Non Oui

↳ Si oui, qu'avez-vous fait ?

- Compensation de l'oubli en doublant la dose
 Autres : *citez*

25. Vous a-t-il apporté un bénéfice ? Non Oui

↳ Si oui, lequel ?

- Diminution de la fréquence des crises Diminution de l'intensité des crises
 Autres : *Citez*.....

26. Lorsque vous prenez votre traitement de crise et votre traitement de fond dans la même journée...

↳ ... dans quel ordre les prenez-vous ?

- Traitement de crise puis traitement de fond
 Traitement de fond puis traitement de crise

↳ ... quel intervalle de temps sépare les deux prises ?

- NSP <6h 6-24h ≥24h





Serment

des

Apothécaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



