

Les antimigraineux



I. Définition de la migraine

- La migraine est un mal de tête ou céphalée, qui touche 10 à 15% de la population générale, d'intensité variable, récurrent, et le plus souvent unilatéral et pulsatile.
- Evolue par crises entre lesquelles le patient est parfaitement bien
- Elle peut être accompagnée de signes digestifs ou neurologiques variés.
- Plusieurs types:

- Migraine sans aura « dite commune »:

- crises répétitives qui durent de 4 à 72 heures et qui sont généralement: unilatérales, pulsatiles, d'intensité modérée ou prononcée, aggravées par des activités physiques courantes.
- D'autres signes s'y associent: nausées, vomissements, intolérance à la lumière, au bruit.....

- La migraine avec aura « migraine classique »:

- précédés de signes visuels « scotome scintillant » et/ou neurologiques « troubles du langage, vertiges, sensation diffuse de fourmillements, exceptionnellement hémiplégie ».



- Les autres formes de la migraine: migraine ophtalmologique, migraine rétinienne, état de mal migraineux et migraine cataméniale sans oublier la migraine de l'enfant.

- Il existe des critères diagnostiques précis établis par l'IHS (International Headache Society).

Douleur ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes:

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

Un des symptômes associés suivants:

nausées et vomissements
photophobie / phonophobie

Phases de la crise migraineuse:

- **Prodromes** : quelques heures à deux jours avant la crise
symptômes psychologiques: dépression, euphorie, irritabilité
raideur dans la nuque
- **Aura** : 1 h avant la migraine
réduction du champ de vision
scotome
perte de sensibilité aux extrémités
altération de fonctions motrices
aphasie
dysphonie
sensation de soif, ...

- Migraine : douleur matinale

sensation de lourdeur; battements dans les tempes + photophobie

Phonophobie, anorexie, nausées, troubles digestifs

- Postdromes :

fatigue, somnolence, irritabilité

II. Physiopathologie de la migraine

II.1. Théorie vasculaire de Wolf: Selon laquelle l'aura correspond à une vasoconstriction intracrânienne suivi d'une vasodilatation secondaire
→ ischémie cérébrale par diminution du débit sanguin

2. Théorie neuronale, trijeminale ou de Moscovitz:

Sous l'influence d'un agent encore non identifié, stimulation du trijumeau, une inflammation s'installe au niveau des vaisseaux de la dure mère → production de neurotransmetteurs inflammatoires substance P, neurokines, enképhalines, prostaglandines, CGRP hyperalgésique (calcitonin gene related peptide)

II.3. Implication des Rc sérotoninergiques:

5HT1B: Vasoconstriction des artères de la dure-mère

5HT1D: - diminution de la libération de neuropeptides

- Stimulation inhibe l'activation des fibres sensorielles du noyau trigéminal

5HT2B / 5HT2C : production de NO

III. Traitement des migraines

- **Traitement de la crise:** diminuer la sévérité et la durée de la crise.
- **Traitement de fond:** prévenir la survenue de la crise ou diminuer la fréquence des crises

III.1. traitement de la crise

A. Traitements non spécifiques : antalgique et AINS

- agit sur la migraine en tant que douleur, d'autant plus efficace lorsqu'il est pris au début de la crise
- Action sur l'inflammation des artères méningées
- A utiliser au moment de l'aura ou dès le début de la céphalée
- Intérêt des formes suppo si nausées ou vomissements ou association possible avec des traitements anti-vomitifs
- Font l'objet d'une automédication intense et peuvent déterminer, en cas de prise trop fréquente, une céphalée quotidienne chronique (CCQ).
- éviter les associations à la caféine ou à la codéine qui induit plus facilement des abus médicamenteux (dépendance)

- **Les AINS recommandés dans la crise de migraine sont les suivants :**

- Ibuprofène (Advil®)
 - Kétoprofène (Profémigr®)
 - Aspirine + métoclopramide (Migpriv®)
 - Naproxène (Apranax®)
 - Diclofénac (Voltarène®)
- ← AMM

- Paracétamol
- Noramidopyrine
- Opiacé dans les cas sévères et rebelles
- Parfois AIS (crises sévères, mal migraineux)

B. Traitements spécifiques :

B.1. Les alcaloïdes de l'ergot de seigle:

- Les alcaloïdes naturels sont des dérivés amide de l'acide d-Lysergique (Ergotamine).
- On a également des dérivés semi-synthétiques (Dihydroergotamine ou DHE) et des dérivés synthétiques (Méthysergide).

B.1.1. Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

✓ **Ergotamine :**

- Les dérivés ergotés exercent une action agoniste puissante sur les récepteurs sérotoninergiques **5HT1b et 5HT1d**
- Vasoconstriction périphérique généralisée en particulier cérébrale
- Vasoconstriction des artères périphériques (NA)
- Constriction veineuse (effet alpha-stimulant)
- Stimulation de l'area postrema à l'origine de l'action émétisante
- Au niveau du trijumeau : inhibition de la libération de la substance P

✓ **Dihydroergotamine (DHE) :**

- Agoniste partiel alpha-adrénergique et sérotoninergique
- Tropisme veineux préférentiel
- Les effets constricteurs sont nettement plus faible que ceux de l'ergotamine.

B.1.2.pharmacocinétiques

Ergotamine :

- Après administration per os, rapidement absorbée, la BD est mauvaise.
- La voie rectale ou l'association avec la caféine augmentent la biodisponibilité.
- Forte fixation protéique, forte fixation tissulaire.
- L'élimination est biphasique d'abord rapide puis lente biliaire et fécale

Dihydroergotamine (DHE) :

- La DHE est beaucoup moins bien absorbée que l'ergotamine (Faible BD par voie orale due à l'EPPH) , et elle est éliminée plus rapidement, probablement à cause de sa clairance hépatique rapide.
- Administrée par voie parentérale ou sous forme de spray nasal

B.1.3.Effets indésirables:

- Effets vasculaires: ischémie, paresthésie, phénomène douloureux, crampes, HTA, IDM = arrêt du traitement.
- obstructions nasales et rhinorrhées ont été rapportées pour la forme spray
- Vertiges, nausées et vomissements, Faiblesse au niveau des jambes
- Accoutumance
- Effet ocytocique.
- Risque d'ergotisme (une intoxication due aux alcaloïdes de l'ergot de seigle) à l'origine d'une vasoconstriction des extrémités (avec une perte de sensibilité, cyanose et évolution vers la gangrène) et/ou des hallucinations et des convulsions

B.1.4.Indication :

- L'ergotamine est un traitement de crise prescrit en deuxième intention dans les manifestations sévères ou en cas d'échec d'autre traitement
- La posologie est de 1 à 2 mg (soit 1 à 2 comprimés), dès les prodromes de la crise.
- Si les symptômes réapparaissent, une deuxième prise est possible à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 à 3 heures entre les 2 prises.
- La dose maximale par jour ne doit en aucun cas dépasser 4 mg (soit 4 comprimés).

- La DHE par voie nasale et injectable , a les même indication (par voie orale elle devient traitement de fond)
- La posologie est d'une pulvérisation nasale (0,5 mg) dans chaque narine dès l'apparition de la céphalée migraineuse,
- Peut être renouvelée 15 minutes plus tard si la première dose n'a pas été suffisante, aboutissant à 4 pulvérisations par crise (soit 2 mg de DHE).
- La dose maximale à ne pas dépasser est de 2 mg (soit 4 pulvérisations) par 24h et de 8 mg (soit 16 pulvérisations) par semaine.

B.1.5.Contre-indication:

HTA sévère

Insuffisance coronaire

Grossesse

Syndrome de Raynaud

maladies vasculaires oblitérantes, antécédents d'accident
ischémique...

B.2.Les triptans:

ce sont des dérivés a noyau indole dont la structure est très proche de la sérotonine

Sept représentants se partagent cette classe médicamenteuse :

- Sumatriptan (Imigrane®)
- Zolmitriptan (Zomig® ,
Almotriptan (Almogran®)
- Elétriptan (Relpax®)
- Frovatriptan (Isimig®, Tigreat®)
- Naratriptan (Naramig®)
- Rizatriptan (Maxalt®, Maxaltlyo®)

-

B.2.1. Propriétés pharmacologiques:

- Agoniste sélectif 5HT1B : Action constrictrice puissante et préférentielle sur les vaisseaux des méninges
- Agoniste sélectif 5HT1D : Inhibe la libération des neuropeptides vasodilatateurs (substance P, CGRP) => Inhibition de l'activation du système trigémino-vasculaire.
- De plus, ils sont capables de diminuer l'intensité des troubles associés à la migraine (troubles digestifs, photophobie, phonophobie)

B.2.2. Pharmacocinétique:

- Bonne biodisponibilité en SC (douleur au point d'injection).
- Très médiocre per os
- Délai d'action court en SC (20min)
- Elimination rapide (demi-vie 2 heures en moyenne)
- La plupart sont des substrats de la MAO-A.

B.2.3. Indications:

- Les triptans sont le traitement de référence de la crise migraineuse. En cas de crise le patient prend l'AINS et si la douleur n'est pas soulagée dans les 2 heures suivant le début de la crise, le triptan pourra être pris. En revanche, si l'AINS est mal toléré ou contre indiqué, le triptan pourra être pris d'emblée
- Un patient non répondeur à un triptan peut répondre à un autre triptan .
- Un patient non répondeur à un triptan lors de la première crise peut ensuite être répondeur.

- Avant de conclure à l'inefficacité d'un triptan, il est recommandé de tester sur au moins 3 crises, sauf mauvaise tolérance
- il ne doit pas être pris en prévention, il s'agit uniquement d'un traitement de la crise
- La posologie un seul comprimé à prendre dès l'apparition de la céphalée
- Si les symptômes réapparaissent, il est possible de prendre une seconde dose en respectant l'intervalle entre les prises (1 à 4 heures selon les spécialités)

B.2.4. Effets indésirables:

- syndrome dit « des triptans »: impression de tête vide, faiblesse, somnolence, sensation vertigineuses, sensation de fourmillements, lourdeur, pression, chaleur ou brûlure.
- Plus rare: nausées, vomissements, perturbation mineure des fonctions hépatiques, réaction allergiques, douleurs thoraciques
- Fréquents par voie SC: irritation ou douleur transitoire au site d'injection.

B.2.5. contre-indications:

- Hypersensibilité.
- Voie intraveineuse: risque de déclenchement de spasmes coronarien.
- Antécédents d'infarctus du myocarde ou ischémie cardiaque
- Antécédents d'AVC ainsi que HTA non contrôlée
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère.

B.2.6. Interactions Médicamenteuses:

- Dérivés ergotés - association avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine - IMAO

B.3. Nouveaux traitements :

- Les antagonistes des récepteurs au CGRP :

- Telcagepant, olcegepant
- CGRP: *Calcitonin gene-related peptide* (CGRP) joue un rôle dans l'inflammation périvasculaire lors de la crise.
- Il existe des récepteurs CGRP au niveau du nerf trijumeau et l'injection de CGRP peut déclencher des crises chez les sujets migraineux.

- autres traitements :

- dihydroergotamine inhalée, sumatriptan transdermique, agonistes des récepteurs 5HT1F, inhibiteur d'un récepteur au glutamate.

B.4. Traitement adjuvant

- Les antiémétiques (ex le Métoclopramide): diminuent les nausées et les vomissements
- La caféine : Elle augmente et accélère l'absorption digestive,
- Les anxiolytiques : ils favorisent le sommeil.

III.2. Traitement de fond de la migraine

- 2-3 crises invalidantes / mois
- Le but est de réduire la fréquence, l'intensité, la durée des crises
- Ce sont des traitements préventifs => Ils ne “guérissent” pas de la migraine

III.2.1. DHE:

- Maintient les artères extra-crâniennes à un niveau de
- Administration par VO= biodisponibilité réduite
- Les effets indésirables sont rares, d'ordre digestif (nausées, vomissements)

III.2.2 Antagonistes des récepteurs bêta adrénergiques:

- Propranolol, metoprolol, aténolol et timolol.
- Mécanisme d'action mal compris, vasoconstriction par blocage des $R_p \beta$; un effet anxiolytique. Le propranolol aurait une action antisérotoninergique

III.2.3. Antagonistes des récepteurs 5-TH:

Méthylsergide:

- Antagoniste des récepteurs 5TH2
- Réserver aux migraines rebelles car il expose au risque de fibroses notamment rétropéritonéale

Oxétorone:

- Antagoniste des récepteurs 5TH 2
- Anti-histaminique
- Adrénolytique alpha

- 1ère ligne: propranolol, métoprolol, oxétorone, amitryptiline
- 2ème ligne: pizotifène, flunarizine, topiramate, gabapentin, valproate
- DHE, méthysergide à éviter car CI avec les triptans

Pendant combien de temps prendre un traitement de fond ? :

- trois mois de traitement avant de juger de l'efficacité
- si traitement efficace, reconduire pour une durée globale de 6 à 12 mois
- si traitement inefficace ou mal toléré, changer de classe thérapeutique
- Traitement efficace si réduction du nombre de crises d'au moins 50%
- Surveillance : agenda de la migraine : nombre de crises et consommation d'antalgiques (contrôle de l'abus médicamenteux)