



# Pharmacologie de la migraine

Dr Antoine Petitcollin

Laboratoire de Pharmacologie Biologique &  
INSERM CIC-P 1414

# Objectifs du cours

---

- ▶ Connaître les **principales classes thérapeutiques** utilisées dans le traitement de la migraine
- ▶ Connaître les **modalités de traitement** médicamenteux de la migraine
  - ▶ Traitement la crise / traitement de fond
- ▶ Connaître les principales **contre-indications** à l'usage des antimigraineux et leur cause

# Introduction

---

- ▶ **Migraine:**
  - ▶ Pathologie **fréquente** (10-15% de la population)
  - ▶ Prédominance **féminine**
  - ▶ Sous-diagnostiquée (30-45% des migraineux ne consultent pas pour cette cause)
  - ▶ Invalidante
  - ▶ Automédication ⇔ risques médicamenteux

# Présentation clinique

---

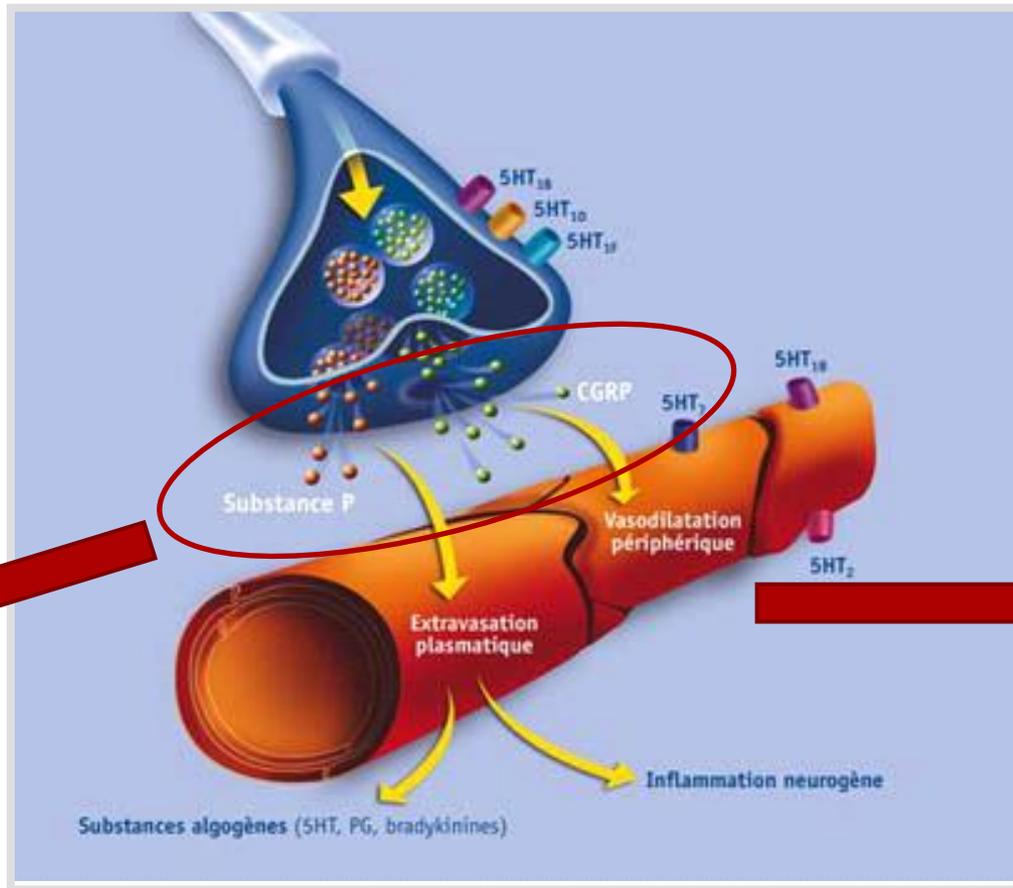
- ▶ **Céphalée modérée à sévère**
  - ▶ **Pulsatile**, aggravée par l'effort modéré
  - ▶ Volontiers **unilatérale**
  - ▶ **Avec ou sans aura**
  - ▶ **Récurrente** (1/semaine à 1/an)
  - ▶ Durée variable (4-72h)
  - ▶ Souvent ATCD familiaux
  - ▶ **Facteurs déclenchants** (stress, détente, alcool, règles, chocolat)
  
- ▶ **Avec aura (25%)**
  - ▶ Symptômes neurologiques survenant avant ou pendant la céphalée, entièrement réversibles
  - ▶ Apparaissant en qq minutes et disparaissant <1h
  - ▶ « **Migraine ophtalmique** » (90% des cas) : troubles visuels (scotome, phosphènes, amaurose)
  - ▶ Aura sensitive: fourmillements, troubles du langage
  
- ▶ **Souvent accompagnée**
  - ▶ De **signes digestifs** (nausées, vomissements)
  - ▶ De **phono-** et **photophobie**

# Physiopathologie de la migraine

---

- ▶ Encore imparfaitement comprise, multifactorielle, avec une composante **neurovasculaire**
- ▶ Aura: **dépression corticale envahissante** (DCE)
  - ▶ Activation focalisée d'un « générateur » situé dans le tronc cérébral (TC)
  - ▶ Par des facteurs divers (stress, hormones, climat, sommeil, ...)
  - ▶ Variables d'un individu à l'autre, nécessitant parfois d'être associés
  - ▶ Pouvant également varier au sein d'un même individu au cours de la vie
  - ▶ Entraînant un dysfonctionnement transitoire du cortex
  - ▶ Vague lente de **dépolarisation** des neurones, de l'arrière du cerveau vers l'avant,
  - ▶ Ralentissement transitoire de l'activité neuronale responsable de l'aura
- ▶ Céphalée migraineuse: **activation du système trigéminovasculaire**
  - ▶ Libération de neuropeptides vasoactifs: substance P, CGRP (calcitonin gene-related peptide) par le trijumeau
  - ▶ Responsables d'une **inflammation neurogène** des vaisseaux méningés (dure-mère) ⇔ V/D et douleur
  - ▶ Extravasation liquidienne + réaction inflammatoire = méningite aseptique
  - ▶ Activation et entretien de la transmission algique via le TC
  - ▶ Activation possible du TC par le trijumeau ⇔ lien avec l'aura ?
  - ▶ Rôle du système parasympathique dans l'entretien de la douleur (via la V/D) ?

# Physiopathologie de la migraine



Inflammation  
neurogène

Extravasation  
+ douleur:  
méningite  
aseptique

# Modalités de traitement médicamenteux

---

- ▶ Prise en charge médicamenteuse comporte 2 aspects:
  - ▶ Traitement de la **crise**
    - ▶ Réduction de l'intensité et de la durée des symptômes algiques
  - ▶ Traitement de **fond**
    - ▶ Réduction de la fréquence des crises (**prophylaxie**)
- ▶ En plus
  - ▶ Traitements **adjuvants** (anti-émétiques)
  - ▶ Limitation de l'utilisation de médicaments inappropriés (inefficaces / dangereux)

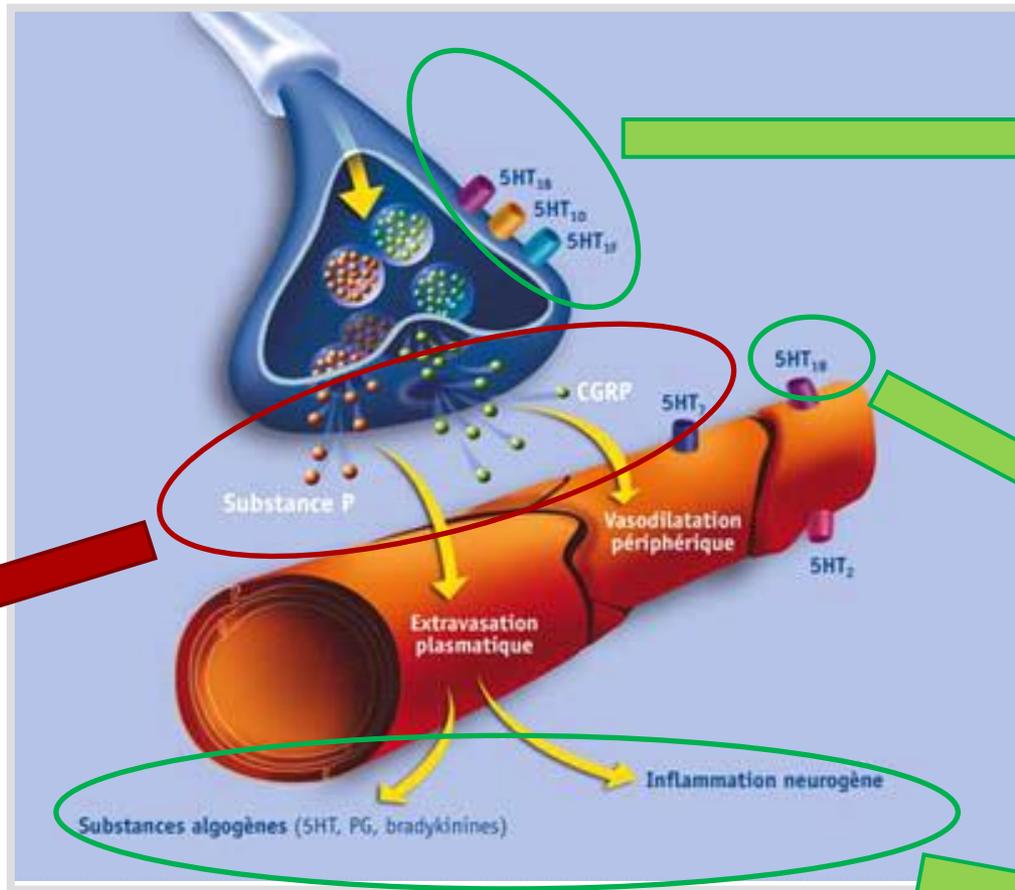
# Pharmacologie de la migraine

---

## Récepteurs à la sérotonine...

| Dénomination             | Localisation              | Effets physiologiques                          | Agonistes / antagonistes      |
|--------------------------|---------------------------|--|-------------------------------|
| 5-HT <sub>1A</sub>       | SNC                       | diminution de l'activité                       | AG: buspirone                 |
| 5HT <sub>1D</sub>        | vaisseaux intracrâniens   | vasoconstriction                               | AG: triptans                  |
| 5HT <sub>1</sub> (glob.) | vaisseaux                 | vasoconstriction                               | AG (partiel): ergotamine      |
| 5-HT <sub>2A</sub>       | musculature lisse         | vasoconstriction                               | ANT: méthysergide             |
|                          | poumon<br>plaquettes      | bronchoconstriction<br>agrégation plaquettaire |                               |
| 5-HT <sub>3</sub>        | arema postrema            | vomissement                                    | ANT: sétrons                  |
| 5-HT <sub>4</sub>        | tractus gastro-intestinal | libération d'acétylcholine                     | AG: métoclopramide, cisapride |

# Pharmacologie de la crise migraineuse



Inflammation neurogène

Agonistes réc. présynaptiques: blocage de la libération de neuropeptides

Triptans Dérivés ergotés

Agonistes réc. vasculaires: V/C

AINS

Anti-inflammatoires: réduction de l'inflammation neurogène

# Traitement de la crise

---

## ▶ Les **antalgiques non spécifiques et AINS** :

- ▶ Aspirine ± métoclopramide ; tramadol ; ibuprofène, kétoprofène ; paracétamol
- ▶ **Préférer les AINS en l'absence de CI** ⇔ action sur la composante inflammatoire
- ▶ **! abus d'antalgiques** ⇔ migraine auto-entretenu

## ▶ Les **alcaloïdes de l'ergot de seigle** :

- ▶ Tartrate d'**ergotamine, dihydroergotamine (DHE)**
- ▶ Agonistes récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques et 5-HT<sub>1B,1D</sub>
- ▶ Préviennent l'inflammation neurogène et donc l'extravasation des substances algogènes
  
- ▶ DHE : voie nasale. Action rapide sur la céphalée et les signes associés
- ▶ Tartrate d'ergotamine : associé à la caféine pour augmenter son absorption intestinale
  
- ▶ Principaux EI : nausées (métabolites); vertiges
- ▶ **Ergotisme aigu** : HTA paroxystique, ischémie des membres, ischémie coronaire ou cérébrale
- ▶ **Ergotisme chronique** : céphalée chronique, HTA
- ▶ Tb CV si ATCD : HTA, ischémie myocardique (angor, IDM) ou cérébrale (AVC)

# Traitement de la crise

- ▶ Les **triptans** = agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et 1D

- ▶ Stimulent les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>,1D

- Vasoconstriction

- Inhibition de la libération des peptides inflammatoires et vasodilatateurs

- ▶ Stoppent l'extravasation des substances algogènes

- ▶ Effets en clinique

- ▶ Diminution céphalée migraineuse + signes associés

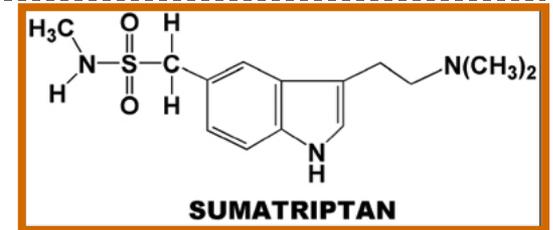
- ▶ Sans effet sur les signes de l'aura

- ▶ Précautions d'emploi

- ▶ Multiples formes galéniques : voie orale, lyophilisat, voie per-nasale ou sous-cutanée

- ▶ Peuvent être associés aux antalgiques et aux AINS

- ▶ Contre-indiqués en association aux dérivés ergotés et aux IMAO.



# Pharmacocinétique (triptans)

---

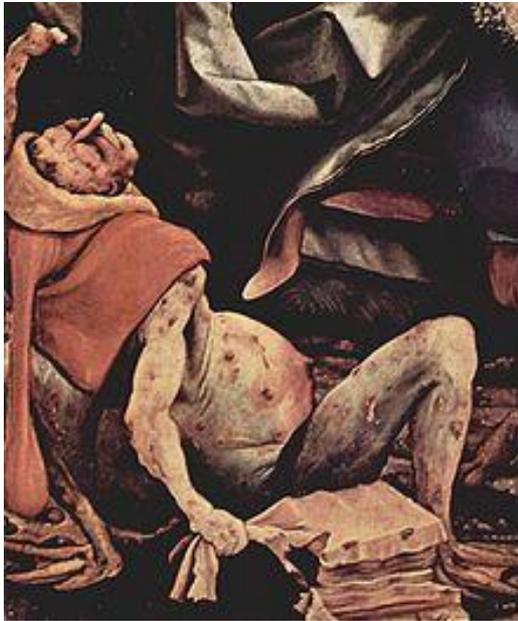
|   | $t_{\max}$ (h)   | $T_{1/2}$ (h) | Métabolisme           |
|---|------------------|---------------|-----------------------|
| <b>Almotriptan</b>                              | 1,5-3            | 3-4           | MAO-A, CYP3A4, CYP2D6 |
| <b>Elétriptan</b>                               | 1,5              | 4-5           | MAO-A, CYP3A4         |
| <b>Frovatriptan</b>                             | 2-4              | 26            | CYP1A2                |
| <b>Naratriptan</b>                              | 2-3              | 6             | Différents CYP        |
| <b>Rizatriptan</b>                              | 1-1,5            | 2-3           | MAO-A                 |
| <b>Sumatriptan</b><br>Sc<br>Per nasal<br>Per os | 0,17<br>1,5<br>2 | 2             | MAO-A                 |
| <b>Zolmitriptan</b>                             | 1,5              | 2,5-3         | MAO-A, CYP1A2         |

# Effets indésirables (triptans)

| Classe ou molécule | Nature de l'effet             |  | Commentaires   |
|--------------------|-------------------------------|--|--|
| Agonistes 5HT1B/D  | Effets généraux :             | Lourdeur, pression, douleur au niveau de la gorge, du cou, des membres et de la poitrine<br>Myalgies, paresthésies, dysesthésies               | Effets communs à tous les « triptans »                               |
|                    | Cardiovasculaires             | -Tachycardie, palpitations, troubles du rythme<br><br>-Augmentation transitoire de la pression artérielle<br>-Accidents ischémiques coronaires | Favorisés par la prescription chez sujets à risque.                  |
|                    | Système nerveux central       | -Sédation<br>-Céphalées chroniques quotidiennes  | Effet commun à tous les « triptans »<br>En cas d'usage trop fréquent |
|                    | Liés au mode d'administration | -Voie per-nasale (sumatriptan)<br>-Voie sous-cutanée   | Irritation, sensation de brûlure<br>Douleur au point d'injection     |

# Le « feu de saint Antoine »

---



- ▶ Ergotisme causé par la consommation d'alcaloïde de l'ergot (*C. purpurea*)
- ▶ Formes aiguës avec convulsions et hallucinations
- ▶ Formes chroniques avec V/C périphérique intense, ulcérations, gangrène ⇔ extrémités nécrosées noires avec un aspect « carbonisé » (Feu de Saint Antoine)

# Contre-indications: traitements de la crise

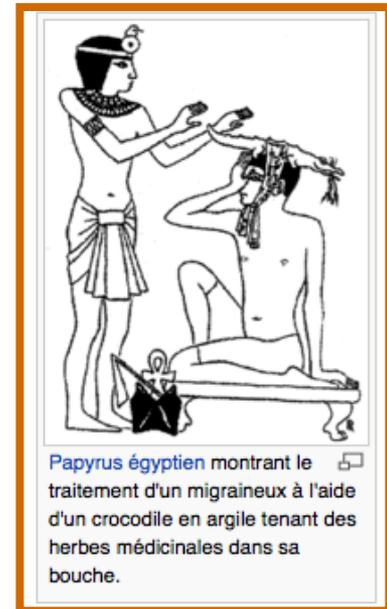
---

- ▶ Liés au type de migraine:
  - ▶ Risques de complications (AVC) si migraine basilaire, hémiplégique ou ophthalmoplégique
- ▶ Liés aux effets vasoconstricteurs:
  - ▶ Risques d'ischémie coronaire, cérébrale ou HTA si facteurs de risques
- ▶ Dérivés ergotés:
  - ▶ CI grossesse , allaitement (tératogénèse, embryolétalité, passage dans le lait)
- ▶ Tous:
  - ▶ non recommandés chez enfant < 12 ans et adulte > 65 ans

# Interactions médicamenteuses

---

- Potentialisation des effets par interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique ++
  - ☛ association triptans - dérivés ergotés : risque HTA, vasoconstriction coronaire  
→ > 24h entre prescription d'ergotés et de triptans
  - ritonavir, macrolides, antifongiques azolés :  
ergotisme aigu par inhibition métabolisme hépatique des ergotés
  - CI association IMAO-triptans
  - Risque syndrome sérotoninergique avec triptans-ISRS
  - Autres médicaments sérotoninergiques (tramadol) ?



# Traitement de la crise

---

## □ Modalités de ttt de la crise : recommandations

- Si AINS ou antalgiques efficaces : ne pas changer sauf si prise trop fréquente
- Si insuffisant : AINS + triptan, ou triptan d'emblée
  
- Ttt triptans : efficacité variable. Tester sur 3 crises, puis essayer autre triptan si inefficace
  
- Si déjà traité par dérivé ergot : si efficace, ne pas changer sauf si CI cardiovasculaire. Sinon, ttt de dernière intention.
  
- Pour tous : à prendre **le plus tôt possible** sinon inefficace
  
- Si crise avec aura : attendre la céphalée
  
- Compter le nb de crises pour envisager ttt de fond

# Traitement de fond

---

## ➤ Traitements disponibles:

Anti-sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub>: pizotifène (Sanmigran®); oxetorone (Nocertone®)

Bêta-bloquants (propranolol, metoprolol)

Antidépresseurs (amitriptyline)

Antiépileptiques (topiramate, valproate ...)

...

## ➤ Indications

Un traitement de fond est indiqué :

- ▶ En cas de crises **fréquentes** (>2-3 /mois), intenses, longues, si retentissement socioprofessionnel invalidant
- ▶ Si mauvaise réponse au traitement de crise ou si consommation de 6 à 8 prises de traitement de crise par mois depuis 3 mois

# Traitement de fond

---

## Choix de la molécule

Selon le niveau de preuve de son efficacité, l'existence d'une AMM, les effets indésirables, les contre-indications, les éventuelles pathologies associées.

Il est proposé d'utiliser :

- ▶ En **première intention** : propranolol, métoprolol, oxétorone ou amitriptyline.
- ▶ En **seconde intention** : pizotifène (anti-5HT<sub>2</sub>), flunarizine (antagoniste calcique et DAq), valproate de sodium, gabapentine (indoramine, verapamil)
- ▶ La **dihydroergotamine**
- ▶ Le **méthysergide** → retiré du marché