

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2003

N°

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

Amandine OUVRARD

Présentée et soutenue publiquement le 10 février 2003

**Les triptans dans la migraine : les nouvelles molécules
apportent-elles un bénéfice thérapeutique ?**

Président : Monsieur JUGE M., Maître de conférence de pharmacocinétique

Membres du jury : Madame GRIMAUD N., Maître de conférence de pharmacologie
Monsieur MARCHAND P., Pharmacien

SOMMAIRE

INTRODUCTION	6
1^{ère} partie : LA MIGRAINE ET SES TRAITEMENTS	8
I- EPIDEMIOLOGIE	9
1°) Prévalence	9
2°) Caractéristiques des crises	12
II- ASPECT CLINIQUE DE LA MIGRAINE	16
1°) Facteurs favorisants de la migraine	16
2°) Les différentes formes de la migraine	21
III- PHYSIOPATHOLOGIE	34
1°) Introduction	34
2°) Le système nerveux central	36
3°) La théorie trigéminovasculaire	37
4°) Biochimie de la migraine	41
5°) Plaquettes sanguines et migraine	46
6°) Génétique de la migraine	47
IV- LES TRAITEMENTS DE LA MIGRAINE	49
1°) Les traitements de fond de la migraine	49
2°) Les traitements de la crise migraineuse	54
2^{ème} partie : LES TRIPTANS	65
I- GENERALITES SUR LES TRIPTANS	66
1°) Rappel sur la sérotonine	66
2°) Mécanismes d'action	77
3°) Métabolisme des triptans	79
4°) Interactions médicamenteuses	80
5°) Effets indésirables	81

II-	LE SUMATRIPTAN	83
	1°) Structure et dénomination	83
	2°) Relation structure/activité	83
	3°) Propriétés pharmacologiques	84
	4°) Propriétés pharmacocinétiques	86
	5°) Efficacité thérapeutique	91
	6°) Tolérance	98
	7°) Dosage et administration	103
III-	LE ZOLMITRIPTAN	105
	1°) Structure et dénomination	105
	2°) Relation structure/activité	105
	3°) Propriétés pharmacologiques	106
	4°) Propriétés pharmacocinétiques	111
	5°) Efficacité thérapeutique	115
	6°) Tolérance	119
	7°) Posologie et mode d'administration	124
	8°) Présentation à l'officine	125
IV-	LE NARATRIPTAN	126
	1°) Structure et dénomination	126
	2°) Relation structure/activité	126
	3°) Propriétés pharmacologiques	127
	4°) Propriétés pharmacocinétiques	131
	5°) Efficacité thérapeutique	134
	6°) Tolérance	136
	7°) Posologie et mode d'administration	139
	8°) Présentation à l'officine	140
V-	L'ELETRIPTAN	141
	1°) Structure	141
	2°) Propriétés pharmacologiques	141
	3°) Propriétés pharmacocinétiques	142
	4°) Efficacité thérapeutique	145
	5°) Tolérance	151
	6°) Posologie et mode d'administration	154
	7°) Présentation à l'officine	156
VI-	PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	157
	1°) Le Rizatriptan	157
	2°) L'Almotriptan	159
	3°) Le Frovatriptan	161
	4°) Autres molécules	162

VII- LA PRESCRIPTION DES TRIPTANS	163
1°) Place des triptans dans la stratégie thérapeutique	163
2°) Le bon usage des triptans dans le traitement de la crise	163
3°) Les obstacles à l'utilisation des triptans	169
CONCLUSION	171
LISTE DES FIGURES	174
LISTE DES TABLEAUX	176
BIBLIOGRAPHIE	178
TABLE DES MATIERES	192

INTRODUCTION

La migraine est une maladie qui peut être très invalidante par la fréquence et la sévérité des crises, elle peut perturber gravement la vie quotidienne et socioprofessionnelle du patient. La douleur et les manifestations associées comme les nausées, les vomissements, l'intolérance à la lumière et aux bruits, la fatigue sont très difficiles à supporter. Ces dernières années, les chercheurs ont progressé dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques de la migraine et l'industrie pharmaceutique a développé de nouveaux médicaments efficaces pour traiter la crise migraineuse.

Des enquêtes épidémiologiques ont permis de chiffrer la fréquence de la migraine dans la population française. D'après les critères stricts de l'International Headache Society, la prévalence est de 12% avec une nette prépondérance féminine (70%), 20% des migraineux présentant plus de trois crises par mois.

Le langage courant appelant migraine n'importe quelle céphalée, il est apparu important de faire un rappel sur la migraine et sur les traitements existants, avant de développer la présentation de cette nouvelle classe thérapeutique que sont les triptans.

1^{ère} partie :

**LA MIGRAINE ET
SES TRAITEMENTS**

I- EPIDEMIOLOGIE

1°) Prévalence [4,21,39,60]

La migraine sous ses diverses formes, affecte en moyenne 10 à 12 % de la population dans le monde. Les taux de prévalence retrouvés dans les études épidémiologiques effectuées depuis 1988 par l'International Headache Society (IHS), sont très concordants quels que soient les moyens d'enquête mis en œuvre.

Nous nous baserons sur l'étude épidémiologique réalisée en France par le professeur Patrick Henry en collaboration avec le GRIM (groupe de recherche interdisciplinaire sur la migraine) entre 1989 et 1992, sur un échantillon représentatif de 4204 sujets, âgés de 15 ans et plus [37]. Ces données seront complétées par une nouvelle approche épidémiologique actuellement en cours, réalisée également par P. Henry, l'étude GRIM2.

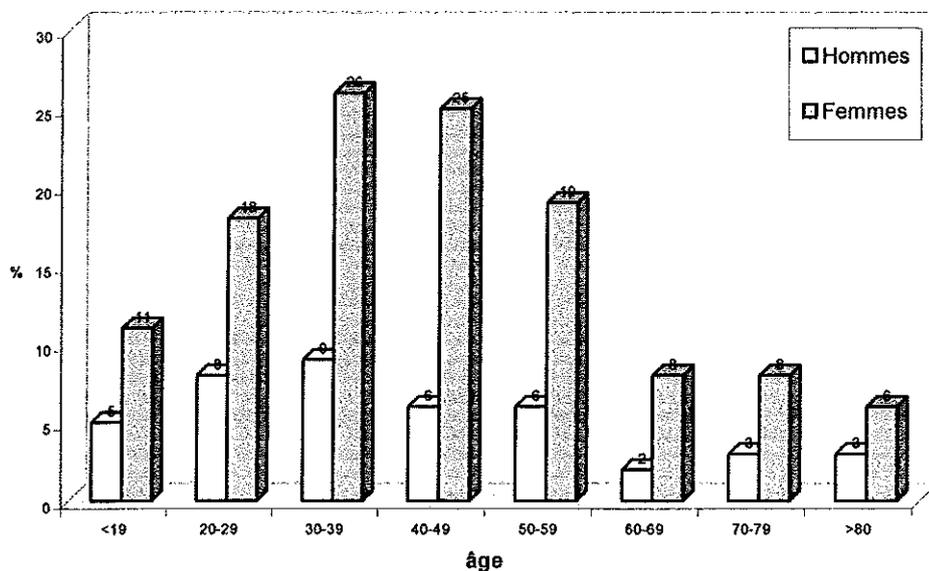


Figure 1 : Prévalence estimée de la migraine en France en 1989, en fonction de l'âge et du sexe [37]

La prévalence globale de la migraine en France est de 12,1%, ce taux variant bien entendu en fonction du sexe. Il est de 6% chez les hommes et de 15 à 18 % chez les femmes avec un ratio femmes / hommes de 3,84.

Le taux de prévalence varie également avec l'âge. Chez l'enfant, il est estimé de 5 à 10 %, et avant 12 ans, le sex ratio est proche de 1, avec même une discrète prépondérance masculine, du moins en ce qui concerne la migraine sans aura. Un fait intéressant, rapporté par divers auteurs, est la disparition des crises à l'âge adulte dans près d'un cas sur deux, particulièrement chez les hommes.

A la puberté, la prévalence augmente rapidement chez les filles, 10 à 20 % des migraineuses voient apparaître leur maladie à cette période. L'influence de la puberté apparaît plus importante pour la migraine sans aura que pour la migraine avec aura, où la prépondérance féminine est déjà retrouvée dans l'enfance.

Chez les deux sexes, la prévalence maximale se situe entre 30 et 50 ans et il faut souligner que dans cette tranche d'âge, un quart des femmes sont migraineuses. A partir de 50 ans, la prévalence diminue dans les deux sexes pour n'être plus que de 6 % chez les femmes de plus de 80 ans et de 3 % chez les hommes dans la même tranche d'âge.

Cette différence entre les deux sexes et cette forte prédominance féminine confirment les résultats de toutes les études épidémiologiques antérieures et sont attribuées à l'influence des facteurs hormonaux.

La prévalence de la migraine avec aura est diversement appréciée du fait de la difficulté clinique à faire décrire par les sujets les symptômes variés de l'aura. Chez l'adulte, on retrouverait jusqu'à 30 % de migraine avec aura dans la population migraineuse. Chez l'enfant, le pourcentage de migraine avec aura par rapport à celui de migraine sans aura est plus élevé : il se situe entre 35 et 42 %.

Le taux de prévalence de la migraine varie considérablement selon la profession. D'après une étude française, les taux les plus faibles sont retrouvés chez les ouvriers non qualifiés tandis que la prévalence la plus forte est retrouvée chez les instituteurs et les infirmières. Mais ces variations selon la catégorie socioprofessionnelle restent un sujet controversé.

Il en est de même pour les études sur la prévalence en fonction de la race. Un travail de Stewart *et al.* en 1996 a comparé la prévalence de la migraine chez les américains d'origine caucasienne, africaine ou asiatique [95].

Chez les femmes, la prévalence est plus élevée chez les caucasiennes (20,4 %) que chez les noires (16,2 %), le taux le plus faible étant retrouvé chez les américaines d'origine asiatique (9,2 %) . Une répartition comparable est retrouvée chez les hommes.

En dehors des différences de techniques méthodologiques utilisées pour ces études, on peut se poser la question de savoir si ces résultats ne s'expliquent pas plutôt par des facteurs environnementaux (notamment alimentaires) et /ou par des facteurs génétiques.

2°) Caractéristiques des crises [2,21,37,39,60,93]

La migraine, bien qu'étant parfaitement définie au niveau du diagnostic, est une maladie extrêmement hétérogène, caractérisée par des crises dont la durée, la fréquence et l'intensité varient considérablement d'un sujet à l'autre, mais aussi chez un même patient. De plus, cette maladie entraîne chez la plupart des migraineux un handicap supérieur à celui des autres patients céphalalgiques [64].

a) La durée des crises

Elle est relativement courte, entre 2 et 6 heures chez la moitié des migraineux, ceci en raison de l'efficacité des traitements symptomatiques. Des crises de 24 heures sont observées chez un quart de la population migraineuse, tandis que 10 % d'entre eux rapportent une durée de 48 heures environ. La durée des crises n'apparaît pas franchement différente qu'il s'agisse d'hommes ou de femmes [50].

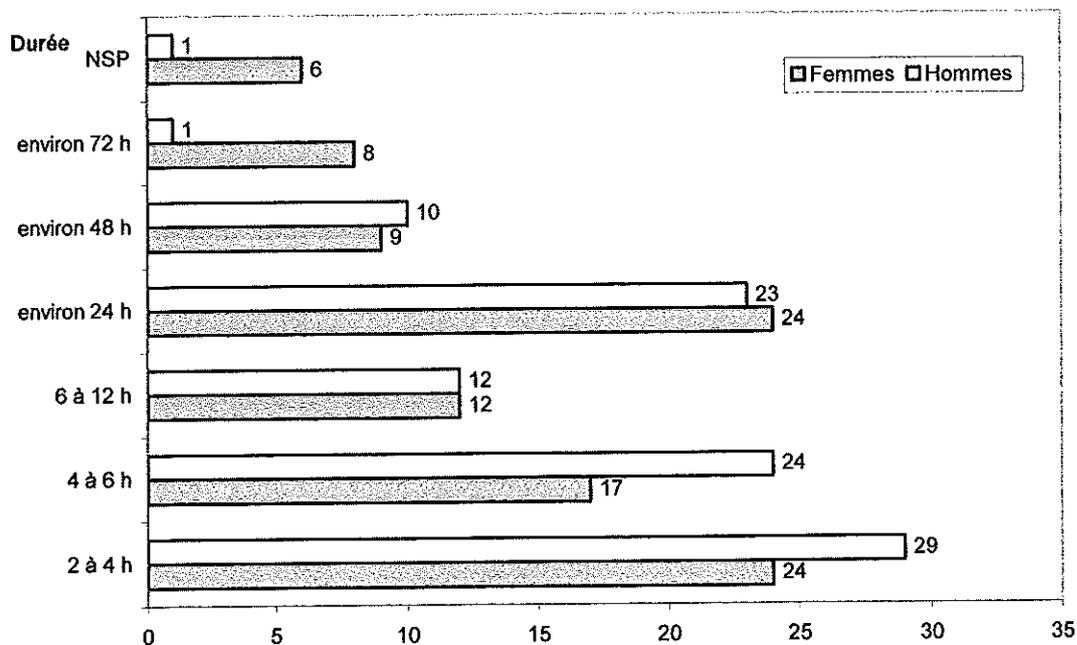


Figure 2 : Durée des crises, en fonction du sexe, chez 340 migraineux, en France en 1989 [37]

b) La fréquence des crises

Elle est le plus souvent d'une par mois, particulièrement chez la femme du fait du rythme menstruel. Pour les trois quarts des migraineux, la fréquence est comprise entre une crise par semaine et une crise par mois. Mais un patient migraineux sur 10 a plusieurs crises par semaine. Dans l'ensemble, les femmes ont des crises plus fréquentes que les hommes [50].

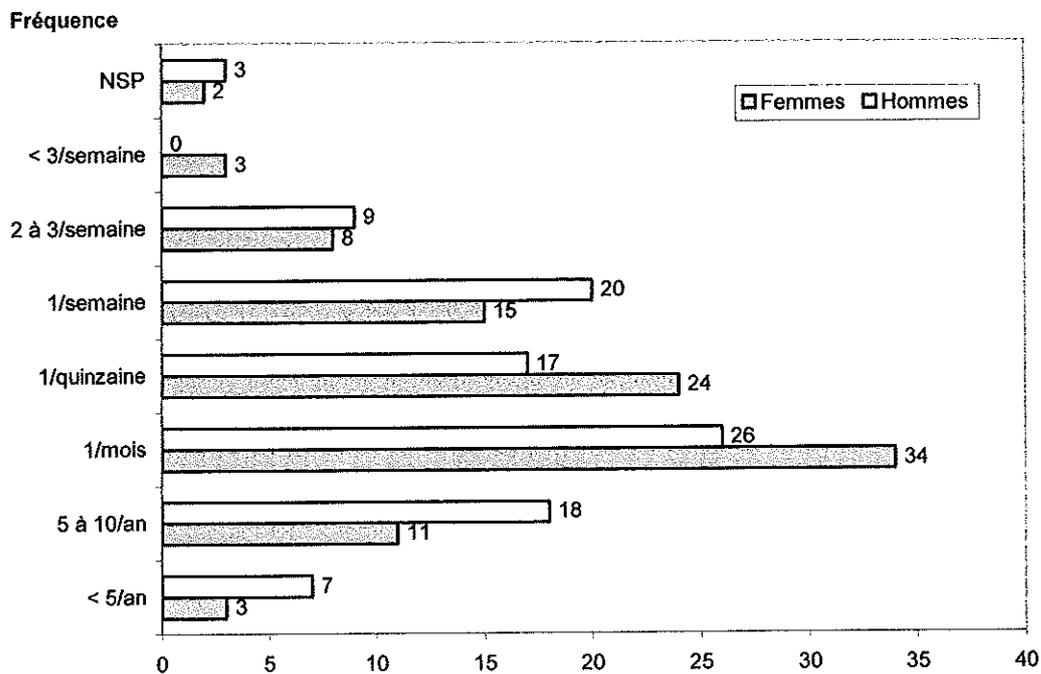


Figure 3 : Fréquence des crises, en fonction du sexe, chez 340 migraineux en France en 1989 [37]

c) L'intensité des crises

Elle est vécue comme forte ou très forte par environ 70% des patients migraineux, et là aussi les femmes disent avoir des crises plus fortes que les hommes [50].

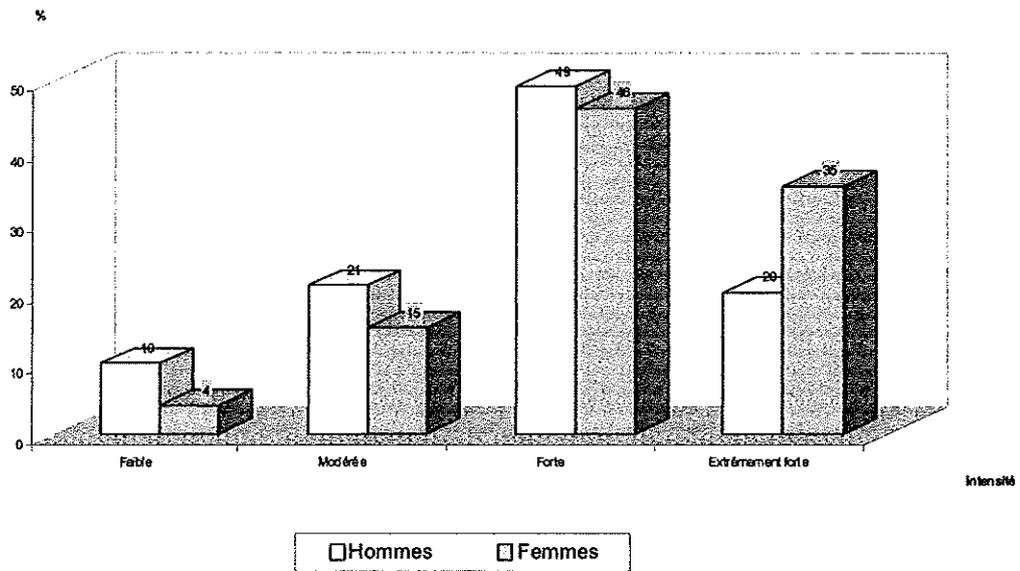


Figure 4 : Intensité des crises ressenties par 340 migraineux, en fonction du sexe, en France en 1989 [37]

d) Le handicap

Plus de 85% des migraineux estiment que leur maladie représente un handicap, une étude de Silbertstein *et al.* montre que 38% des femmes et 30% des hommes jugent cet handicap sévère [93].

Chez les enfants migraineux, le handicap social est réel avec un taux d'absentéisme scolaire significativement plus élevé que celui d'enfants non migraineux, en raison à la fois de leur migraine et d'autres pathologies [2].

Pour les adultes, compte tenu de la fréquence des crises, de leur intensité et de leur durée, 70% estiment avoir une baisse de leur capacité de travail, tandis que 60% environ rapportent que leur maladie migraineuse retentit sur leur vie familiale, le facteur de gêne principal étant représenté par les vomissements [65].

En dehors des crises, les migraineux sont essentiellement gênés par des difficultés relationnelles et par des conduites d'évitement des facteurs favorisant l'apparition de la céphalée migraineuse.

II- ASPECT CLINIQUE DE LA MIGRAINE

1°) Facteurs favorisant de la migraine [60,61,78,94]

Si la plupart des crises migraineuses surviennent de manière spontanée, de multiples facteurs déclenchants ont été recensés et ne sont pas les mêmes d'un migraineux à l'autre. Il est rare qu'un patient n'ait qu'un seul facteur favorisant l'apparition de sa migraine comme dans la migraine menstruelle pure.

De plus, la survenue d'une crise n'est pas systématique en réponse à un même facteur. Plusieurs d'entre eux doivent souvent être présents pour déclencher une crise, comme l'association d'un repas trop riche ou trop arrosé, d'un coucher tardif et de la fatigue d'une semaine de travail. La tenue d'un calendrier des crises peut souvent aider à l'identification des facteurs.

a) Facteurs psychologiques

Ceux-ci sont incriminés par 50 à 70% des patients ce qui entretient l'idée que la migraine est une maladie essentiellement psychique. Mais nombreux sont les migraineux qui hésitent à dire que leurs crises peuvent être déclenchées par une émotion ou une contrariété de peur de ne pas être pris pour de « vrais » malades.

Parmi ces facteurs, on retrouve également l'anxiété et certains chocs psychologiques comme l'euphorie, la joie, la tristesse ou une frayeur.

b) Habitudes alimentaires

Les nausées ou vomissements, qui souvent accompagnent les crises, incitent les migraineux à penser à tort, que leur maladie est liée à un problème digestif ou alimentaire.

Il apparaît pourtant que certains aliments seraient susceptibles de déclencher des crises, le chocolat, les boissons alcoolisées, le fromage et les graisses cuites étant les plus fréquemment nommés. Mais les études concernant la responsabilité éventuelle de l'histamine, de la tyramine, de l'éthanol, des nitrites ou du glutamate de sodium ne permettent pas de tirer de conclusions.

Il existe cependant des situations classiques de déclenchement des crises :

- le jeûne
- une hypoglycémie
- des repas sautés ou irréguliers
- l'arrêt ou la diminution importante de la consommation de café

c) Facteurs hormonaux

Les épisodes de la vie hormonale féminine modulent le cours de la maladie migraineuse [61,94].

• La puberté

Pendant l'enfance, la migraine touche en proportion égale les filles et les garçons. A la puberté, le sex ratio atteint deux à quatre femmes pour un homme, et 10 à 20% des migraineuses voient débiter leur maladie à ce moment là.

• Les règles

Pour 60% des femmes migraineuses, il existe un lien entre leur maladie et la période menstruelle. Le pic d'incidence des crises migraineuses au cours du cycle menstruel se situe dans une période qui va de deux jours avant les règles aux premiers jours de celles-ci.

Pour les femmes qui souffrent de migraine uniquement durant cette période, la migraine est dite menstruelle pure, ce qui représente 5 à 10% des patientes.

Chez certaines femmes, les crises cataméniales surviennent à chaque cycle, chez d'autres au contraire elles sont inconstantes. Il apparaît de plus que les crises menstruelles sont plus fréquentes quand la maladie migraineuse a débuté à la puberté.

La chute brutale des oestrogènes en fin de cycle, après plusieurs jours d'exposition à des taux élevés, rend compte de la survenue des crises cataméniales, mais le mécanisme n'en est pas connu. La progestérone quant à elle ne paraît pas jouer de rôle déterminant.

- **La grossesse**

L'amélioration de la migraine durant la grossesse est retrouvée par tous les auteurs, elle s'observe chez 55 à 90% des patientes. Chez 10 à 20% des migraineuses, ces crises peuvent même totalement disparaître.

Une aggravation de la maladie migraineuse est cependant notée chez 3 à 7% des patientes et toucherait davantage celles qui souffrent de migraines avec aura.

Enfin, dans des cas exceptionnels, on peut voir une maladie migraineuse débiter au cours d'une grossesse, et il s'agit là encore le plus souvent de migraines avec aura.

- **Migraine et contraception orale**

La prise de contraceptifs oraux peut aggraver, améliorer, ou laisser inchangée une maladie migraineuse.

Une aggravation de la fréquence ou de la sévérité des crises est rapportée dans 20 à 50% des cas, les crises surviennent alors plus volontiers durant la semaine d'arrêt du contraceptif. Cependant, 40 à 60% des migraineuses ne notent aucune modification de leurs crises sous pilule, une minorité constatant même une amélioration.

La migraine débute sous contraceptifs oraux chez 2 à 18% des patientes, mais l'arrêt de la pilule n'apporte pas une amélioration immédiate. Il est de toute façon préférable d'utiliser chez les migraineuses des pilules faiblement dosées en éthinyloestradiol, afin de réduire le risque vasculaire cérébral que représente l'association d'une maladie migraineuse avec la prise de contraceptifs oraux.

• La ménopause

La prévalence de la migraine décroît avec l'âge dans les deux sexes, et la prépondérance féminine, bien que moins importante, se maintient après la ménopause.

La migraine s'aggrave souvent juste avant et au moment de la ménopause, période de fluctuation hormonale intense, pour s'améliorer ensuite. Dans une étude de Néri *et al.* [71], une amélioration a été notée chez deux tiers des femmes après la ménopause physiologique alors qu'au contraire, on a noté une aggravation chez deux tiers des femmes après une ménopause chirurgicale.

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause a lui un effet variable sur la migraine, qui peut être aggravée, améliorée ou inchangée et la migraine ne représente en aucun cas une contre-indication à ce traitement substitutif.

d) Facteurs climatiques

Ceux-ci peuvent induire des migraines chez certains sujets en particulier :

- un vent violent
- l'orage
- une très forte chaleur ou au contraire un froid intense
- le changement de temps

e) Modifications du rythme de vie

Le déclenchement des crises par des modifications du rythme de vie contribue également à la mauvaise réputation de la maladie migraineuse.

Ces circonstances sont nombreuses :

- le week-end, période où le migraineux évacue le stress accumulé
- les grasses-matinées
- un déménagement
- un départ en vacances

- les voyages
- le surmenage
- un changement de travail ou le chômage

f) Facteurs sensoriels

La liste est longue et non exhaustive :

- une lumière vive, en particulier chez les sujets souffrant de migraine avec aura visuelle
- une séance de cinéma où la pénombre prolongée et le confinement peuvent gêner
- une odeur d'essence ou un parfum « entêtant »
- un bruit fort et répétitif
- des vibrations

g) Autres facteurs

Un excès de **sommeil** et à l'inverse un manque de sommeil sont des facteurs déclenchants des crises.

Un **exercice physique** intense peut être responsable du déclenchement d'une crise de migraine. En revanche, la pratique régulière d'un sport peut avoir un effet bénéfique en réduisant le stress.

Un **traumatisme crânien ou cervical** peut déclencher une crise chez un migraineux, en particulier chez les sujets atteints de migraine hémiplegique familiale.

Certaines pathologies du rachis cervical sont susceptibles de provoquer des crises migraineuses, mais cette éventualité est rare.

L'**altitude** peut également déclencher une crise chez certains sujets migraineux.

h) Cas particulier de l'enfant

Chez l'enfant, plusieurs facteurs déclenchants peuvent être retrouvés [2]:

- la pression scolaire
- un petit déjeuner non pris ou insuffisant
- la forte luminosité
- le froid ou la chaleur
- le bruit
- les fortes émotions
- le sport intense
- les petits traumatismes céphaliques
- le manque de sommeil ou l'excès (le week-end).....

Ces facteurs sont donc assez proches de ceux de l'adulte sauf que chez l'enfant les aliments sont exceptionnellement en cause.

2°) Les différentes formes de migraine

L'interrogatoire est l'unique moyen de faire le diagnostic de migraine. Il doit être complété par un examen neurologique, un examen du fond d'œil et une auscultation craniocervicale, qui sont normaux. Dans les formes typiques de migraine, représentant la majorité des cas, les examens complémentaires sont totalement inutiles.

L'évolution de la maladie par crises est l'élément essentiel du diagnostic, entre ces crises le patient ne souffre pas.

Il existe plusieurs types de crises migraineuses. Leurs critères sont précisés dans la classification de l'IHS publiée en 1988 qui est maintenant utilisée dans tous les travaux concernant cette affection.

Les deux types de migraine les plus fréquentes sont la migraine sans aura ou migraine commune et la migraine avec aura ou migraine accompagnée. Mais il faut noter qu'un même individu peut souffrir de plusieurs types de migraines au cours de sa vie.

a) La migraine sans aura

Elle est aussi appelée migraine commune ou hémicrânie simple et elle représente la forme la plus fréquente des migraines [42].

Dans les 24 heures qui la précèdent, la crise peut être annoncée par des prodromes tels que modification de l'humeur, troubles de l'appétit ou du sommeil, asthénie ou au contraire euphorie. La douleur va alors s'installer rapidement mais pas brutalement. La céphalée peut débuter à n'importe quel moment dans la journée, et en cas de début nocturne ou au petit matin, le patient se réveille alors avec une crise d'une intensité déjà importante.

La douleur est le plus souvent **unilatérale** et le côté atteint peut éventuellement varier d'une crise à l'autre. Parfois la céphalée est hémicrânienne en début de crise puis devient bilatérale.

Le **siège** de la douleur est classiquement temporal, mais cela peut varier et on retrouve des localisations orbitaires, pariétales ou occipitales. Chez certains sujets, on retrouve même une douleur qui irradie jusque dans le cou et les épaules.

La céphalée est souvent **pulsatile**, parfois seulement lors des efforts. Elle est aussi décrite comme continue, lancinante, voire une sensation de serrement ou d'écrasement.

L'**intensité** est variable, mais le plus souvent forte ou extrêmement forte, et elle sera aggravée par de minimes efforts tels une montée d'escaliers ou des mouvements de la tête ce qui incite le malade à rester en position allongée.

Dans 90% des cas, des nausées accompagnent la céphalée. Les vomissements sont un peu moins fréquents et représentent le symptôme le plus invalidant, surtout lorsqu'ils sont inauguraux et gênent la prise d'un traitement oral. Plus rarement, on observe d'autres troubles digestifs tels que de la diarrhée, de la constipation ou des douleurs abdominales. L'ensemble de ces symptômes est alors souvent source d'erreurs diagnostiques, et on pense à tort à une crise de foie ou à une intoxication alimentaire.

Durant la crise, le malade est gêné par la lumière, le bruit et les odeurs, on parle alors de photophobie, de phonophobie et d'osmophobie.

Il est de plus profondément asthénique, voire prostré et ne supporte rien. D'autres symptômes peuvent accompagner la douleur :

- une pâleur du visage
- une saillie des vaisseaux temporaux superficiels
- une obstruction ou un écoulement nasal
- un larmoiement uni ou bilatéral
- un ptosis voire un myosis du côté de l'hémicrânie

La crise dure en général de 4 à 72 heures sans traitement, selon les critères de l'IHS. Elle peut se terminer avec le sommeil ou bien être toujours présente au réveil. Le lendemain de la crise, certains patients se disent en pleine forme alors que d'autres ressentent une asthénie pendant plusieurs jours.

Chez la majorité des patients, les crises sont variables de l'une à l'autre, certaines crises plus sévères les obligeant même à cesser toute activité et à se coucher. Mais même les crises d'intensité moyenne représentent pour les malades une gêne non négligeable à l'activité quotidienne.

A- Au moins cinq crises répondant aux critères B et D

B- Crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement)

C- Céphalées ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes :

- 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

- nausées et/ou vomissements
- photophobie et phonophobie

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la migraine sans aura selon l'IHS [42].

b) La migraine avec aura typique

Elle est aussi appelée migraine classique ou accompagnée [42].

• L'aura

L'aura est un trouble neurologique focal, qui dure en moyenne de 10 à 30 minutes, et précède dans la majorité des cas la céphalée. Beaucoup plus rarement, l'aura s'installe en même temps que la céphalée, voire après le début de celle-ci.

Les symptômes de l'aura progressent lentement, dans le temps et l'espace : c'est la marche migraineuse, élément essentiel du diagnostic. Il faut en obtenir une description la plus précise possible par le patient, ce qui permet dans la majorité des cas de distinguer l'aura migraineuse d'autres troubles neurologiques focaux transitoires.

Les auras visuelles sont les plus fréquentes et inaugurent généralement la crise. Elles peuvent être suivies par des auras sensitives, et plus rarement par des auras aphasiques ou motrices.

Les auras visuelles

Les deux manifestations les plus fréquentes sont le scotome scintillant et les phosphènes, ce qui caractérisaient autrefois la migraine ophtalmique [85].

Le **scotome scintillant** est caractéristique de la migraine. Il s'agit d'une tâche aveugle bordée d'un arc scintillant s'agrandissant progressivement, le plus souvent dans un hémichamp pouvant affecter aussi la vision centrale. L'arc brillant et scintillant est formé de lignes brisées continues, dites « en fortification à la Vauban ». Ce trouble visuel persiste les yeux fermés et touche les deux yeux. Après disparition du scintillement, le scotome diminue progressivement du centre vers la périphérie.

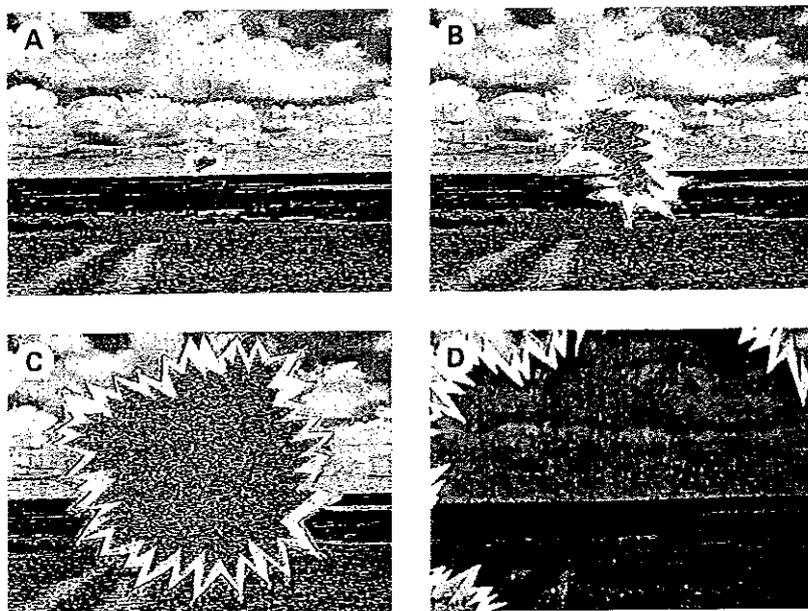


Figure 5 : Le scotome scintillant [60]

Les **phosphènes** sont des tâches lumineuses, scintillantes ou colorées décrites comme des zigzags, des flashes, des zébrures ou des étoiles selon les patients. Ces images sont mobiles et se déplacent à l'intérieur d'un hémichamp visuel ou d'un champ visuel à l'autre. Là encore, ils persistent les yeux fermés.

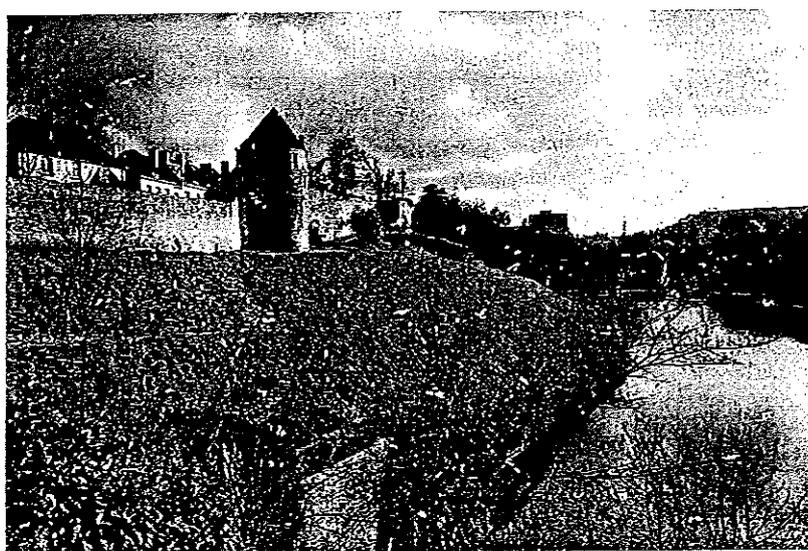


Figure 6 : Les phosphènes [60]

Parfois le trouble de la vue est purement déficitaire, c'est à dire sans scintillations ni couleurs. Il peut s'agir d'une vision floue comme à travers un verre dépoli ou une nappe d'eau avec des impressions d'oscillations.

Les autres auras visuelles sont beaucoup plus rares et s'observent généralement chez l'enfant. Les objets peuvent alors être vus déformés (métamorphopsie), ou leur taille apparaît modifiée (micropsie ou macropsie). Il peut aussi y avoir une vision en mosaïque. Les distorsions perceptives peuvent être complexes, comme une impression d'éloignement des pieds ou des mains. Ceci est appelé le syndrome d' « Alice aux pays des merveilles », car on pense que Lewis Carroll décrit dans son conte ses propres expériences migraineuses.

Les auras sensitives

Elles sont exceptionnellement isolées et sont précédées ou accompagnées de troubles visuels, elles peuvent également survenir avec une aphasie ou un déficit moteur. Ce sont des sensations de fourmillement et d'engourdissement, le plus souvent unilatérales. Les paresthésies commencent à la main, puis s'étendent à l'avant bras, gagnent l'hémiface homolatérale, siégeant avec prédilection sur la langue, le pourtour des lèvres et la joue. La progression est lente et l'extension maximale se fait en plusieurs minutes. L'atteinte du membre inférieur est beaucoup plus rare [85].

Les auras aphasiques

Il s'agit de troubles du langage qui peuvent être difficiles à caractériser. Le plus souvent il s'agit de difficultés d'expression, de la difficulté à trouver un mot ou de difficultés isolées de lecture. Les troubles de la compréhension sont plus rares.

Les auras motrices

Les déficits moteurs uni ou bilatéraux (hémiparésie, hémiplégie) sont rares en dehors de la migraine hémiplégique familiale.

Autres types d'aura

Des sensations de vertige sont souvent décrites par les patients. En revanche, des troubles auditifs avec impression de sons déformés, un syndrome confusionnel ou des troubles de la conscience sont exceptionnels.

• Déroulement de la crise de migraine avec aura

La progression lente dans l'espace et dans le temps de l'aura, selon une « marche migraineuse » est caractéristique de l'affection. L'aura comporte dans la majorité des cas des troubles visuels qui atteignent leur maximum en environ 15 minutes et durent en moyenne 20 minutes. Les troubles sensitifs, moteurs ou phasiques, s'ils sont présents, succèdent le plus souvent aux troubles visuels [83].

La céphalée s'installe le plus souvent au cours de la phase décroissante de l'aura ou peu après la fin de celle-ci. Elle est en générale controlatérale aux symptômes de l'aura. Elle peut avoir les mêmes caractéristiques que la céphalée d'une migraine sans aura, ou être plus discrète, plus légère, plus brève, voire totalement absente, on parle alors d'aura isolée. Ce phénomène s'observe souvent lorsque le migraineux avance en âge.

Les auras sont variables d'un sujet à l'autre. Chez un même patient, elles peuvent être toujours identiques ou, au contraire, différentes d'une crise à l'autre. Dans ce cas, les symptômes restent souvent les mêmes, mais c'est leur durée, leur intensité ou leur latéralisation qui changent. Des auras suivies de céphalées peuvent alterner avec des auras isolées, et il arrive que des patients n'aient au cours de leur vie que des auras isolées.

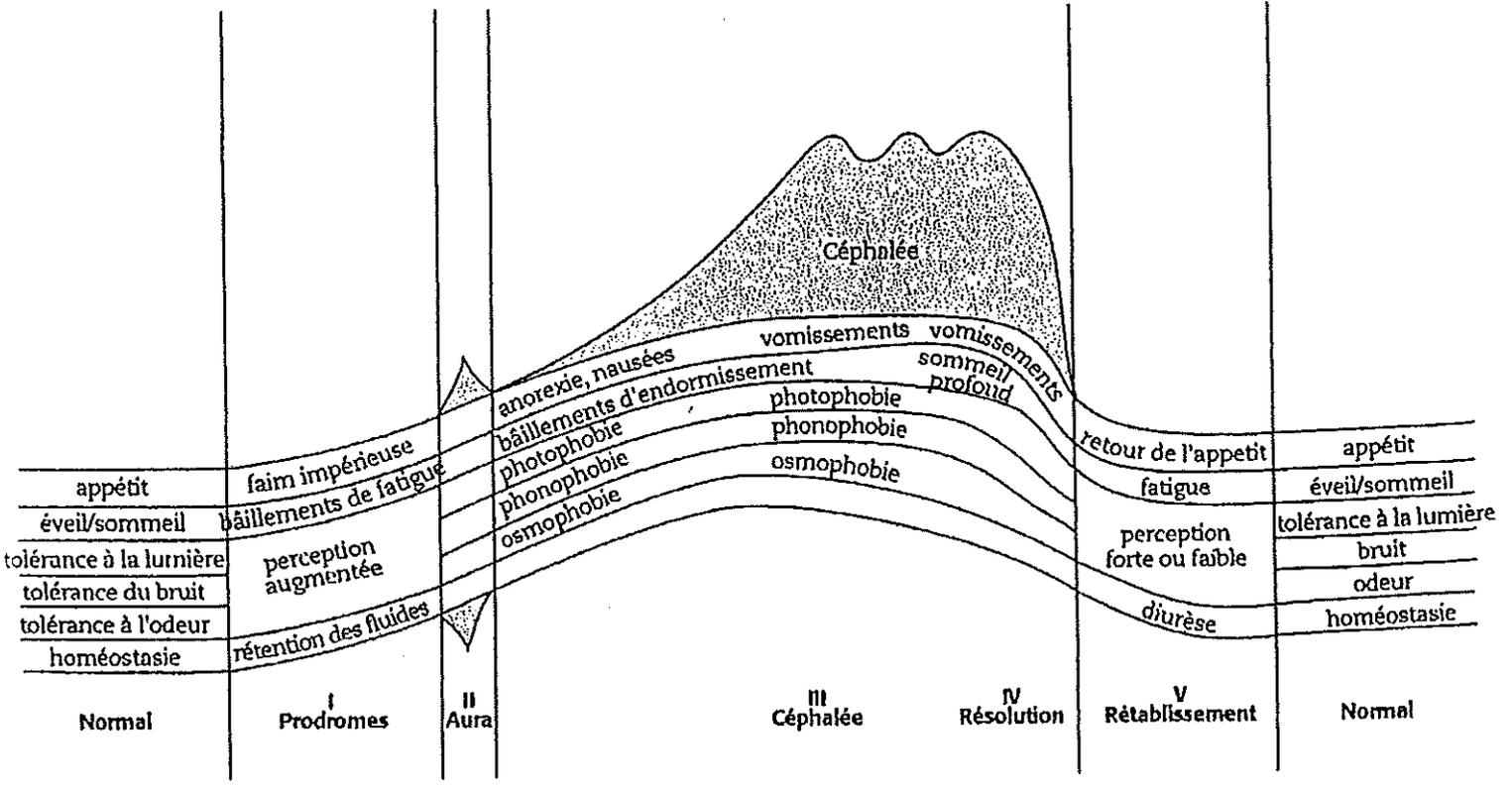


Figure 7 : Déroulement d'une crise de migraine dans le temps [5]

c) Les formes rares et atypiques de migraine

• La migraine avec aura prolongée

Il s'agit d'une aura qui dure plus de 60 minutes et moins de 7 jours. La neuroimagerie est normale, ce qui la distingue de l'exceptionnel infarctus migraireux. Elle survient comme un événement exceptionnel chez un patient qui a habituellement des auras typiques [29,42].

• L'aura migraireuse sans céphalée

Il arrive que chez un patient souffrant de migraine avec aura typique, l'aura ne soit pas suivie de céphalée. Cela se voit notamment au cours du vieillissement. Il convient toutefois d'éliminer, par des examens appropriés, un accident ischémique transitoire, particulièrement après 40 ans [29,42].

• La migraine avec aura brusque

Dans ce type de migraine, l'aura se développe en moins de 5 minutes, suivie d'une céphalée typique. Des investigations sont nécessaires pour éliminer un accident ischémique transitoire ou une crise comitiale partielle [29,42].

• La migraine basilaire

Les symptômes de l'aura indiquent un dysfonctionnement du tronc cérébral et/ou des deux lobes occipitaux : troubles visuels intéressant les deux champs nasaux et temporaux des deux yeux, dysarthrie, vertiges, bourdonnements d'oreille, hypoacousie, diplopie, troubles de l'équilibre, paresthésies ou parésies bilatérales, baisse du niveau de conscience. Ces symptômes sont diversement associés [29,42].

Il est indispensable d'effectuer des examens complémentaires afin d'éliminer une autre affection neurologique. Ces formes sévères se voient le plus souvent chez l'enfant ou l'adulte jeune.

• **La migraine hémiplégique familiale**

Il s'agit d'une forme rare de migraine, où l'aura comporte une hémiparésie ou une hémiplégie, isolée ou associée à d'autres symptômes visuels, sensitifs ou aphasiques. Dans les crises sévères, l'hémiplégie peut être massive et associée à une fièvre, une confusion et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Le déficit moteur unilatéral dure de 30 à 60 minutes. La récupération est totale au bout de quelques heures ou quelques jours et la neuroimagerie est toujours normale [44,45].

Cette migraine est une affection autosomique dominante, qui débute souvent dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. Dans 20% des familles, les sujets atteints sont porteurs d'un nystagmus et/ou d'une ataxie cérébelleuse. Une mutation d'un gène localisé sur le chromosome 19, qui code pour la chaîne d'un canal calcique, est responsable de la migraine hémiplégique dans 60% des familles. Toutes les familles atteintes d'ataxie sont liées à ce gène. Il existe une hétérogénéité génétique : 20% des familles sont liées à un deuxième gène localisé sur le chromosome 1, et il en existe au moins encore un autre.

• **La migraine ophtalmoplégique**

Il s'agit d'une forme extrêmement rare de migraine qui débute généralement dans l'enfance. La crise se produit presque toujours du même côté, débutant par une douleur pulsatile oculaire ou orbitofrontale souvent accompagnée de nausées, de vomissements, de photophobie ou de phonophobie. Quelques heures à quelques jours plus tard s'installe, du même côté que la céphalée, une paralysie oculomotrice, qui s'aggrave en plusieurs heures ou jours alors que la céphalée disparaît. Cette paralysie persiste plusieurs jours, puis régresse généralement sans séquelles en une à quatre semaines [13].

Dans 85% des cas, il s'agit d'une atteinte du nerf oculaire moteur (IIIème paire crânienne), qui entraîne une parésie ou une paralysie de l'adduction, de l'élévation et de l'abaissement de l'œil et un ptôsis. Cette paralysie du III extrinsèque est quasiment toujours associée à une paralysie du III intrinsèque, responsable d'une mydriase peu ou pas réactive. Les IV^e et VI^e paires crâniennes sont plus rarement atteintes.

La migraine ophtalmoplégique est un diagnostic d'élimination, l'IRM doit éliminer une cause compressive, notamment une lésion parasellaire.

- **La migraine rétinienne**

Il s'agit là encore d'une forme extrêmement rare, caractérisée par un scotome ou une cécité monoculaire transitoire, qui ne peut être authentifiée que si le sujet a pensé à fermer un œil puis l'autre pendant la crise ou s'il a pu être examiné pendant l'attaque. Le symptôme doit durer moins de 60 minutes et être suivi d'une céphalée caractéristique avec un intervalle libre de moins d'une heure. Dans certains cas, la céphalée peut précéder le symptôme visuel. Une embolie doit être éliminée par les investigations appropriées [29,42].

d) Les complications de la migraine

- **Les troubles de la conscience**

On peut en distinguer 4 types au cours des crises migraineuses :

_ *un syndrome confusionnel aigu* peut survenir au cours d'une crise de migraine, en particulier chez l'enfant. Chez l'adulte, des cas d'ictus amnésique ont été décrits.

_ *un trouble de conscience* d'installation progressive, allant de l'obnubilation au coma, peut s'observer lors des crises de migraine basilaire.

_ *des syncopes brèves* peuvent survenir au cours d'une crise migraineuse, souvent lors du passage en orthostatisme. Une hypotension orthostatique pourrait en être responsable. Ces syncopes ont les caractéristiques d'une perte de connaissance vagale.

_ *la survenue d'une crise comitiale vraie* au cours d'une migraine reste exceptionnelle, et a été essentiellement rapportée lors des crises avec aura. Chez l'enfant, l'association de crises migraineuses avec une épilepsie à pointe-ondes occipitales représente une entité clinique à part, constituée par l'association de crises de migraine avec aura visuelle et de crises comitiales partielles, parfois secondairement généralisées. Les crises comitiales et les crises migraineuses sont souvent chronologiquement liées, dans un ordre variable, mais elles peuvent également survenir indépendamment. Le diagnostic se fait alors en lisant l'électroencéphalogramme.

• **L'état de mal migraineux**

Cet état est aussi appelé céphalée chronique quotidienne ou encore céphalée par abus médicamenteux (CAM) [52] .

Cela consiste en la persistance d'une crise au delà de 72 heures, pouvant s'accompagner de vomissements répétés et d'un état de déshydratation. L'apparition d'une céphalée chronique quotidienne associée à un abus des traitements de crise est une complication fréquente, qui touche 2 à 5% des migraineux. Chez un patient souvent anxieux ou déprimé, les crises migraineuses deviennent de plus en plus fréquentes, et s'intriquent avec des céphalées de tension. Le patient prend alors ses médicaments de crise de plus en plus souvent, puis quotidiennement, dès la moindre céphalée, de peur de voir celle-ci devenir une crise sévère, voire même préventivement.

Cet abus des traitements de crise est à l'origine d'une accoutumance. Des doses de plus en plus importantes sont nécessaires pour calmer la douleur, qui réapparaît quelques heures après les prises par un effet rebond, ce qui conduit à un véritable cercle vicieux. L'abus médicamenteux peut s'observer avec tous les traitements de crise (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, dérivés ergotés, triptans...) .

Les mécanismes de cet état restent mal connus et font probablement intervenir des processus chimiques au niveau des circuits de régulation de la douleur ainsi que des

phénomènes psychologiques. Cette complication reste peu connue des médecins, qui en sont parfois responsables lorsqu'ils prescrivent des traitements de crise sans limitation de fréquence.

- **L'infarctus migraineux**

Exceptionnellement, lors d'une crise de migraine avec aura, les symptômes de l'aura ne sont pas réversibles et un infarctus cérébral est confirmé par la neuroimagerie. Le diagnostic d'infarctus migraineux ne peut être retenu qu'une fois éliminées toutes les autres causes d'accident ischémique cérébral [41].

III - PHYSIOPATHOLOGIE

1°) Introduction

Depuis 1930, de nombreuses hypothèses de mécanismes de la migraine ont été échaufaudées, pour tenter d'expliquer les différentes phases de cette maladie : prodrome, aura et céphalée proprement dite.

a) La théorie vasculaire (la plus ancienne)

Cette théorie a été établie par un américain, Wolf. Celui-ci a constaté une relation étroite entre la dilatation des artères temporales et la survenue des crises de migraine.

La phase de contraction des vaisseaux cérébraux correspond au tout début de la crise de migraine avant même la douleur, c'est à dire l'aura. La phase de dilatation correspond quant à elle à la céphalée, cette phase étant augmentée par les polypeptides vasoactifs [17].

b) La théorie de Heyck

En 1987, Heyck remarque une pâleur anormale du visage pendant la crise de migraine. Il évoque alors la possibilité d'une dérivation de la circulation sanguine. Le sang vasculariserait en moins grande quantité la face et l'encéphale à cause de déviations qui se mettraient en place : des shunts artério-veineux [88].

Mais cette hypothèse a vite été réfutée, l'ouverture des anastomoses artério-veineuses produiraient une rougeur de la face et non une pâleur. De plus, ces anastomoses se trouvent au niveau de la dure-mère et de la pie-mère et non au niveau des régions fronto-temporales qui sont celles associées à la douleur.

c) La théorie vasculo-humorale

Elle précise les rôles respectifs de la sérotonine et des nocicepteurs péri-vasculaires dans le territoire du trijumeau.

La libération de sérotonine entraîne une vasoconstriction dans le territoire de la carotide interne avec oligohémie pouvant expliquer l'apparition de l'aura, ainsi qu'une sensibilisation des nocicepteurs péri-vasculaires [69].

Le monoxyde d'azote, NO pourrait aussi jouer un rôle dans le déterminisme de la migraine. Une fois synthétisé dans l'endothélium vasculaire, le NO diffuse vers les fibres musculaires lisses où il active la production d'un second messenger, le cGMP, ce qui aboutit à la vasodilatation. Différents transmetteurs peuvent stimuler la production de NO [72].

d) La théorie neuronale

Etablie par Olesen, elle démontre que l'activité neuronale, à l'origine d'une inflammation neurogène, est le principal phénomène responsable de la crise de migraine.

Expérimentalement, la stimulation du nerf trijumeau entraîne une inflammation neurogène des vaisseaux de la dure-mère avec vasodilatation et œdème.

Des facteurs circulants ou locaux entraîneraient l'activation anormale des terminaisons trigéminées péri-vasculaires au niveau de la dure-mère et donc la libération de neuro-peptides vasoactifs à l'origine de l'inflammation neurogène [69].

Séparément, ces théories concernant la physiopathologie de la migraine n'expliquent pas tous les phénomènes observés au cours de la maladie. Cependant, ces différentes approches ne sont pas incompatibles et un modèle synthétique dit trigémino-vasculaire a été plus récemment proposé.

2°) Le système nerveux central

a) Neuroanatomie

La douleur de l'extrémité céphalique provient de la stimulation de structures sensibles qui sont :

- pour le secteur extra-crânien : les téguments, les artères, les muscles, les articulations et le contenu des diverses cavités de la face ;
- pour le secteur intra-crânien : les artères, en particulier la partie proximale des artères dures et cérébrales, les grosses veines, les sinus veineux et la dure-mère à la base du crâne, de la faux, de la tente du cervelet et de la fosse postérieure.

A l'inverse, la plus grande partie des méninges de la convexité et le cerveau lui même sont insensibles.

L'innervation sensitive du crâne et de la face est véhiculée par :

- le trijumeau pour la face, les deux tiers antérieurs du cuir chevelu, la plus grande partie des cavités de la face et les fosses cérébrales antérieure et moyenne ;
- les trois premières racines cervicales pour le tiers postérieur du cuir chevelu, les articulations et les muscles du cou, et la majeure partie de la fosse postérieure ;
- les IX^e et X^e paires crâniennes pour une part de la fosse postérieure, le pharynx, la face postérieure du larynx et les cavités de l'oreille.

De multiples systèmes inhibiteurs et excitateurs modulent la transmission nociceptive des voies trigéminales.

b) Voies de contrôle de la douleur

• Système sérotoninergique

Le tronc cérébral contient le système ascendant sérotoninergique, qui innerve les vaisseaux sanguins et est distribué au thalamus, à l'hypothalamus et au cortex. Ce système est impliqué dans le contrôle neuroendocrine et le contrôle du sommeil [7].

Le système sérotoninergique descendant, qui contrôle la douleur, naît dans le mésencéphale ou substance grise périaqueducale, traverse les noyaux dorsaux du raphé médullaire et se termine dans le segment dorsal de la moelle épinière. La stimulation du mésencéphale chez l'homme entraîne une analgésie [51].

• Système noradrénergique

Le système noradrénergique du contrôle de la douleur prend naissance dans le locus coeruleus de la protubérance annulaire. La partie ascendante du système innerve la microcirculation cérébrale et se projette vers le cortex tandis que la partie descendante se termine au niveau de la moelle épinière.

3°) La théorie trigémino-vasculaire

Cette théorie est celle qui est actuellement admise, elle a été établie par Moskowitz [68].

Elle intéresse donc le nerf trijumeau et les vaisseaux sanguins.

Des facteurs psychologiques (stress, émotion...) ou hormonaux induiraient une excitation au niveau des fibres trigéminales dans la paroi des vaisseaux intracrâniens extracérébraux. Cette excitation entraînerait la libération massive de sérotonine dans les vaisseaux intracrâniens. Cette première phase engendre une vasoconstriction correspondant

cliniquement à l'aura migraineuse. La sérotonine libérée se fixe ensuite sur ses récepteurs et dès lors s'enchaîneraient 3 étapes :

- une vasodilatation locale des vaisseaux sanguins intra-crâniens et une stimulation des voies sensitives de la douleur donc du système trigémino-vasculaire.

- l'activation de ce système trigémino-vasculaire provoquerait la libération de substances (substance P, neurokinine A et CGRP ou Calcitonin Gene Related Peptide) qui aggraverait et entretiendrait la vasodilatation, à l'origine d'un véritable cercle vicieux, dont la conséquence est l'aggravation de la douleur.

- le nerf trijumeau véhicule ensuite l'information douloureuse aux neurones centraux situés dans les noyaux sensitifs du tronc cérébral qui, à leur tour, relayent les signaux douloureux aux centres supérieurs.

Ainsi, un modèle animal de la céphalée migraineuse a été proposé par Moskowitz : la stimulation antidromique des fibres du trijumeau qui innervent les vaisseaux méningés entraîne la libération des neuropeptides (substance P, neurokinine A et CGRP). Il en résulte une inflammation neurogène de la dure-mère, avec vasodilatation, extravasation de protéines plasmatiques et dégranulation mastocytaire. Les fibres sensitives afférentes du trijumeau sont alors stimulées en retour dans le sens orthodromique, et véhiculent l'influx vers des noyaux hypothalamiques, vers le thalamus puis les aires corticales de la douleur. Les fibres parasympathiques du nerf facial peuvent être stimulées par l'activation du système trigéminale ; elles provoquent une vasodilatation en libérant le vasoactif intestinal peptide ou VIP et contribuent à l'entretien de l'inflammation neurogène. Cette activation des fibres trigéminales pourrait ainsi rendre compte de la céphalée, des nausées et vomissements et des signes végétatifs de la crise migraineuse.

La douleur serait donc aujourd'hui attribuée à l'inflammation pariétale, déclenchée par l'extravasation de protéines algogènes provenant des vaisseaux dilatés [74].

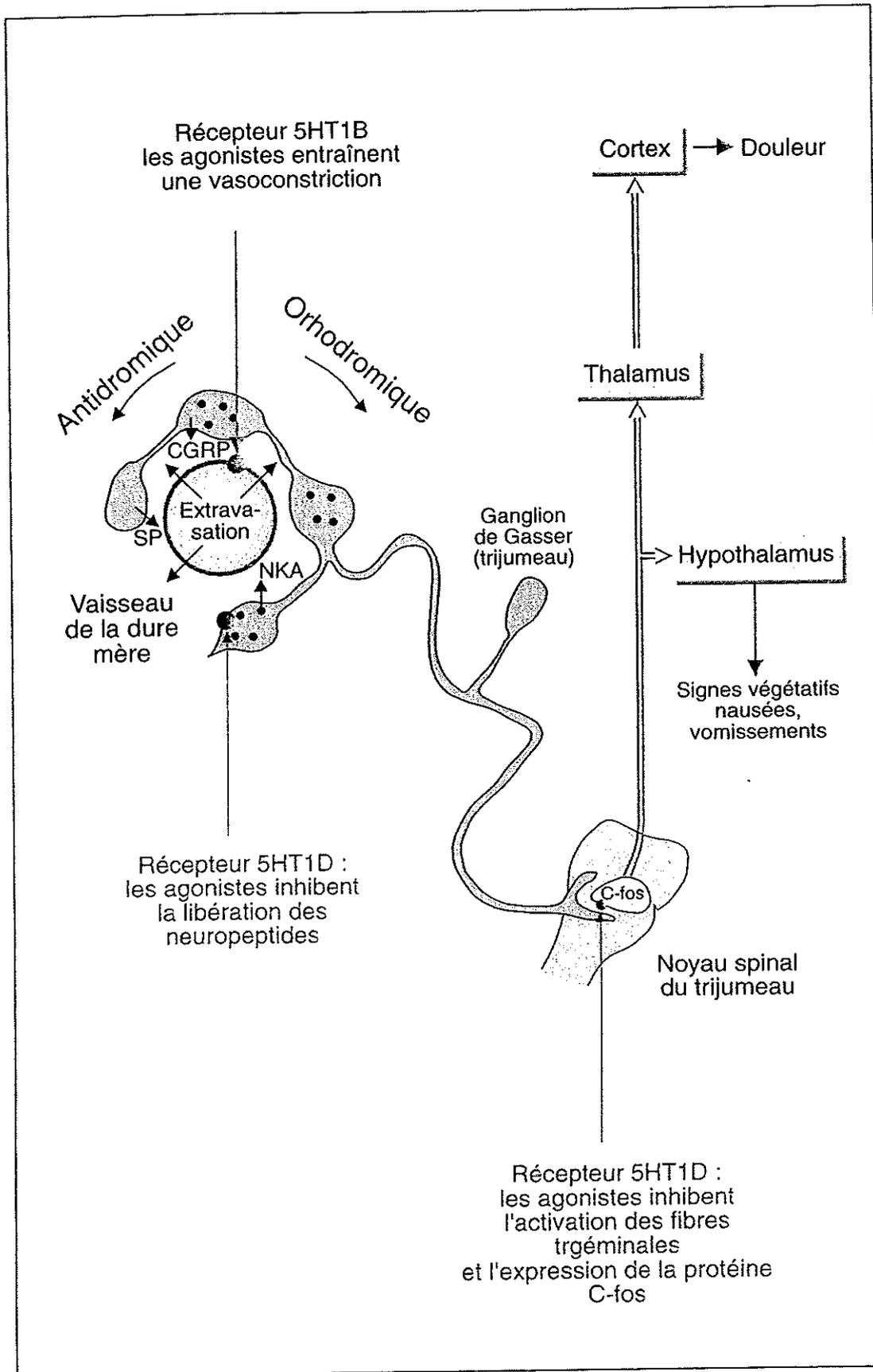


Figure 8 : L'inflammation neurogène selon Moskowitz [74]

L'étude des propriétés pharmacologiques des antimigraineux de crise souligne l'intérêt de ce modèle expérimental. Le Sumatriptan et tous les autres triptans développés actuellement, les dérivés ergotés et les anti-inflammatoires non stéroïdiens bloquent l'inflammation neurogène de la dure-mère chez l'animal.

Les dérivés ergotés et les triptans sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1B/1D}. Chez l'homme, les récepteurs 5-HT_{1D} sont localisés sur les terminaisons nerveuses trigéminales périvasculaires et dans le noyau spinal du trijumeau. Les récepteurs 5-HT_{1B} sont situés sur les artères de la dure-mère.

La stimulation des récepteurs 5-HT_{1D} préjonctionnels des fibres trigéminales périvasculaires inhibe la libération des neuropeptides responsables de l'inflammation neurogène. Celle des récepteurs 5-HT_{1B} vasculaires entraîne une vasoconstriction. Enfin, la stimulation des récepteurs médullaires 5-HT_{1D} inhibe l'activation des fibres sensorielles du noyau trigéminal.

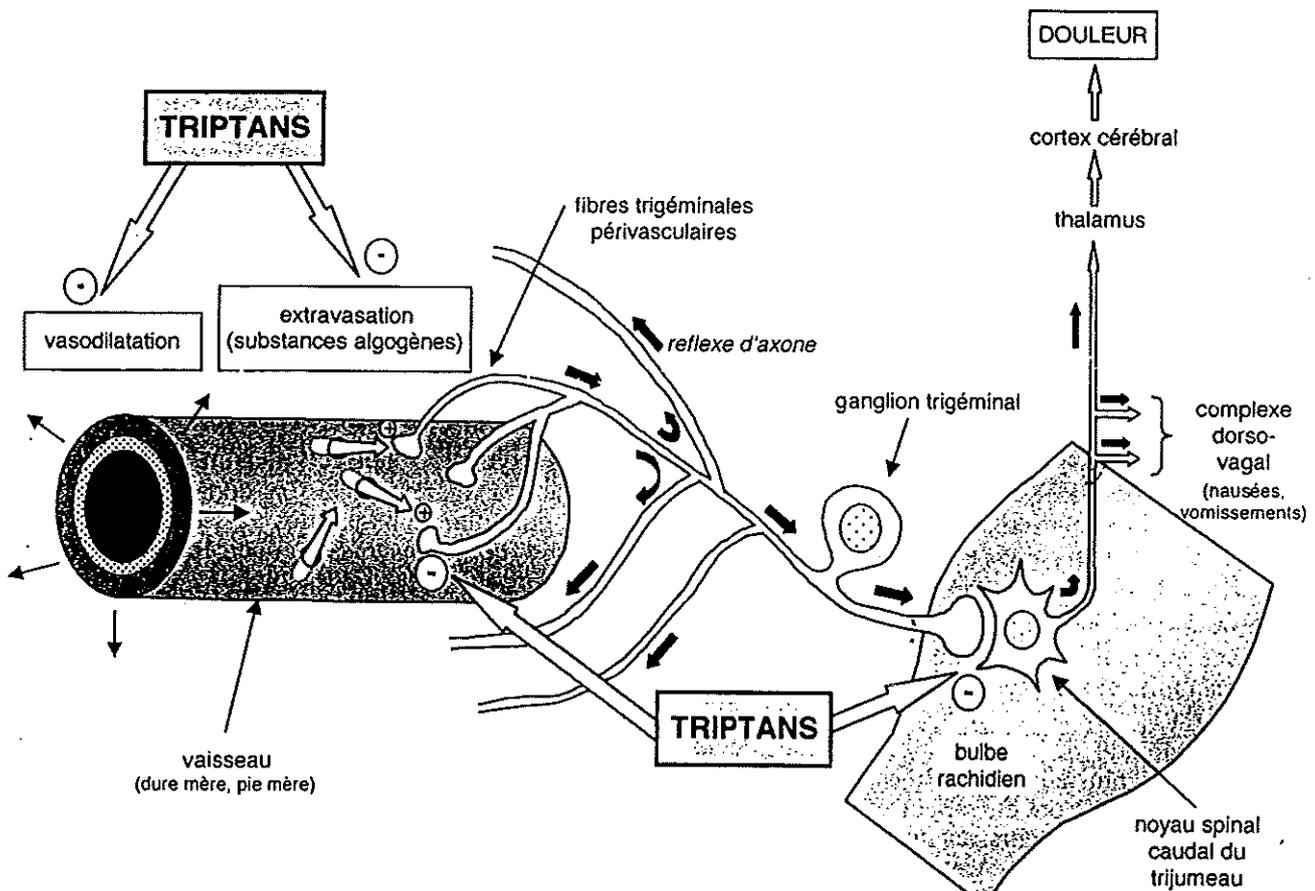


Figure 9 : Hypothèse physiopathogénique de la crise migraineuse et site d'action des triptans [35]

4°) Biochimie de la migraine

Nombreuses sont les perturbations biochimiques qui pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la migraine.

a) Sérotonine

Les arguments en faveur des liens entre sérotonine et migraine sont multiples et son rôle dans la physiopathologie de la migraine semble à présent incontestable.

Ce sujet sera plus largement abordé dans une seconde partie consacrée aux triptans et à leur mécanisme d'action, où la sérotonine se trouve largement impliquée.

b) Acides aminés neuro-excitateurs et magnésium

L'acide glutamique et l'acide aspartique sont des neuro-excitateurs cérébraux importants. Leur libération et leur action sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) jouent un rôle essentiel dans l'initiation, la propagation et la persistance de la dépression corticale envahissante, qui est impliquée dans la physiopathologie de l'aura migraineuse [12].

Le magnésium semble lui moduler la sensibilité des récepteurs NMDA à l'acide glutamique.

Il a été démontré que les patients migraineux ont des taux plasmatiques d'acide glutamique et d'acide aspartique plus élevés pendant les périodes de crise. De plus, ces taux sont plus élevés lors des crises avec aura que lors des crises sans aura.

L'élévation de ces taux serait due à un défaut du mécanisme de recapture de ces acides aminés par les érythrocytes, dans lesquels ils sont en général stockés. Ceci conduirait à une augmentation du taux de ces acides au niveau des récepteurs NMDA, ce qui prédisposerait le patient migraineux à développer une dépression corticale envahissante. Ceci est confirmé par une diminution du taux de magnésium dans les cellules cérébrales pendant la crise, cette baisse étant susceptible d'accroître la sensibilité des récepteurs NMDA à l'acide glutamique [24].

c) Catécholamines et substances voisines

• Noradrénaline

Elle intervient dans le déclenchement de la crise. En effet, on a observé que le taux de noradrénaline augmente environ 3 heures avant la survenue de la migraine. De plus, l'excrétion urinaire de son principal métabolite, l'acide vanilmandélique, augmente pendant la crise de migraine.

• Dopamine

Plusieurs observations convergentes montrent que les sujets migraineux présentent une hypersensibilité aux agonistes dopaminergiques (Bès *et al.* 1986 ; Cerbo *et al.* 1997 ; Peroutka *et al.* 1997). Ainsi, une très faible dose d'apomorphine (2 à 10 µg/kg) provoque plus fréquemment des bâillements chez les migraineux que chez les témoins. A une dose plus élevée (0,25 mg/kg), cet agoniste dopaminergique peut déclencher une photophobie, des nausées et une céphalée chez plus de 80% des sujets migraineux alors qu'aucun effet de ce type ne se produit chez les sujets témoins (Peroutka *et al.* 1997). Enfin, la stimulation de récepteurs dopaminergiques de type D2 peut déclencher des nausées, des vomissements et une chute rapide de la pression artérielle, ces effets étant régulièrement plus marqués chez les migraineux que dans la population générale (Bès *et al.* 1986 ; Peroutka *et al.* 1997).

Les effets amplifiés chez les sujets migraineux présentant très souvent une forte homologie avec les symptômes prodromiques de la migraine, on peut penser que ces derniers ont aussi quelque chose à voir avec une activation des récepteurs dopaminergiques, en particulier ceux situés à la périphérie, sur les terminaisons pré-synaptiques des fibres sympathiques au niveau desquelles les agonistes dopaminergiques exercent une influence inhibitrice, diminuant ainsi la libération de noradrénaline. Par ailleurs, des récepteurs dopaminergiques existent aussi sur les vaisseaux pie-mériens, où siège l'inflammation neurogène à l'origine de la céphalée migraineuse [76].

A l'inverse, des antagonistes des récepteurs D2 dopaminergiques comme le dompéridone semble capable de réduire non seulement les symptômes prodromiques mais aussi la céphalée. Cependant, les produits utilisés ne sont jamais véritablement spécifiques des récepteurs dopaminergiques, et il peut être prématuré de conclure qu'ils agissent effectivement en bloquant ces récepteurs. Il est donc fréquent d'inclure un antagoniste dopaminergique (métoclopramide ou dompéridone) dans une médication antimigraineuse, notamment pour réduire les nausées et les vomissements associés à la céphalée.

• Tyramine et phénylalanine

La tyramine serait responsable de certaines migraines d'origine alimentaire, comme celles déclenchées par le fromage et le vin rouge.

La phénylalanine semble jouer un rôle identique, avec par exemple le chocolat qui serait un facteur déclenchant de la crise.

• Histamine

Il a été montré une augmentation du taux d'histamine plasmatique chez les migraineux pendant et en dehors des crises. On a aussi pu observer une augmentation de l'excrétion urinaire de deux métabolites de l'histamine : la 3-méthyl-histidine et l'histidine. Cette augmentation de l'histamine proviendrait de la dégranulation des mastocytes associés aux terminaisons sensibles entourant les artères cérébrales [19].

d) Neuropeptides vasoactifs : substance P et CGRP

Au cours de la crise de migraine, leur libération fait suite à l'activation du système trigémino-vasculaire, ce qui entretient la vasodilatation donc la douleur.

Nombreuses sont les expériences, non seulement animales mais surtout humaines qui ont permis la mise en évidence des fluctuations de ces vasoactifs lors des crises de migraine.

Tout d'abord, Buzzi *et al.* en 1991 ont montré que la stimulation électrique directe du ganglion trigéminal entraînait l'extravasation plasmatique au niveau de la dure-mère ainsi qu'une forte élévation des taux de CGRP et de substance P dans le sinus longitudinal.

Puis en 1994, Goadsby et Edvinsson ont réalisé des dosages au niveau de la veine jugulaire externe et ont mis en évidence une forte augmentation de la libération de CGRP pendant la crise migraineuse avec ou sans aura [23].

Enfin, ils ont prouvé que l'administration de Sumatriptan, agoniste des récepteurs 5HT_{1B/1D}, normalisait le taux de CGRP lors des crises.

e) Le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote, NO est synthétisé à partir de l'arginine par la NO synthase au niveau des fibres nerveuses péri-vasculaires et des cellules endothéliales. Il diffuse ensuite vers les cellules musculaires de la paroi des vaisseaux où il active la guanylate cyclase cytoplasmique. La formation de GMP cyclique qui en résulte, entraîne une baisse du calcium intracellulaire, l'hypotonie musculaire donc la vasodilatation. De ce fait, le NO est considéré comme le principal des EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factors), à l'origine de la relaxation des fibres musculaires lisses des vaisseaux. En outre, le NO est un activateur des fibres nerveuses qui transmettent les messages nociceptifs depuis la périphérie jusqu'à la moelle épinière et le bulbe rachidien.

De par ces deux propriétés, vasorelaxantes et pronociceptives, il est donc un excellent candidat pour jouer un rôle important dans la physiopathogénie de la migraine, d'autant qu'en activant les terminaisons nerveuses péri-vasculaires, il provoque la libération de peptides vasoactifs, comme le CGRP et la substance P, à partir des terminaisons des fibres trigéminales au niveau de la pie-mère [72].

Des composés qui augmentent la production de NO comme la nitroglycérine (0,5 µg/kg/min) ou l'histamine (0,5 µg/kg/min) provoquent, en perfusion intraveineuse, une céphalée pulsatile chez les patients migraineux [73].

En comparaison de la migraine spontanée, la crise déclenchée par la nitroglycérine présente de nombreuses homologues (caractère pulsatile, douleur accrue par une activité physique, dilatation des artères cérébrale et temporale moyenne) mais aussi des différences. Il

est en effet exceptionnel d'induire une photophobie, une phonophobie, des nausées ou des vomissements par la perfusion intraveineuse de ce précurseur de NO. En d'autres termes, le monoxyde d'azote pourrait être impliqué dans la genèse de la céphalée uniquement mais pas dans celle des symptômes associés.

f) Autres facteurs

• Les prostaglandines

Elles sont impliquées dans la nociception et l'inflammation et sembleraient jouer un rôle dans la migraine par action sur le système vasculaire, avec une vasoconstriction pour la prostaglandine F2 et une vasodilatation pour la prostaglandine E2.

Cette hypothèse est confirmée par l'utilisation thérapeutique des AINS exerçant leurs effets par l'intermédiaire de l'inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme essentielle à la synthèse des prostaglandines.

• Oestrogènes et migraine cataméniale

Il semble incontestable que la chute des oestrogènes soit en rapport avec la survenue des crises cataméniales, celles-ci apparaissant pendant ou juste après la chute du taux d'estradiol.

Il a été prouvé que l'application percutanée d'estradiol avait un important effet préventif sur la migraine menstruelle, l'administration se faisant par exemple pendant la semaine d'arrêt de la pilule.

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause peut aussi améliorer le terrain migraineux.

5°) Plaquettes sanguines et migraine

De nombreuses études réalisées sur du plasma riche en plaquettes ont montré une hyperagrégabilité plaquettaire chez les sujets migraineux examinés en dehors des crises. Ce phénomène pourrait être dû à une augmentation des récepteurs membranaires au fibrinogène. Cependant, il ne semble pas que la sévérité de la migraine soit corrélée aux troubles de l'agrégation plaquettaire [1].

Les plaquettes contiennent la majeure partie de la sérotonine circulante bien qu'elles n'en synthétisent pas. La susceptibilité des plaquettes à l'agrégation et leur sensibilité aux substances relargant la sérotonine comme la tyramine, sont accrues chez les migraineux.

Les plaquettes capturent, stockent, libèrent et dégradent la sérotonine et pour chacune de ces fonctions, on a décrit des anomalies chez les malades migraineux.

Il y a réduction de la capture de la sérotonine circulante pendant la crise.

Il y a modification du contenu plaquettaire en sérotonine, avec une diminution d'environ 36% lors de la crise. Cette chute est transitoire et les taux de sérotonine plaquettaire redeviennent normaux en fin de crise.

Il y a libération de la sérotonine plaquettaire au cours de la crise. On note en début de crise une augmentation des taux plasmatiques. Cette libération est associée à celle de dopamine, d'adrénaline, de noradrénaline, d'histamine et du facteur 4 plaquettaire (PF-4) qui est un marqueur de l'activation plaquettaire.

Il y a diminution de la dégradation plaquettaire de la sérotonine pendant la crise. Dans le cytoplasme des plaquettes, il existe une enzyme qui catalyse la sulfo-conjugaison de la sérotonine : la phénol-sulfo-transférase plaquettaire ou PST. L'activité de cette enzyme serait réduite de façon importante au moment des crises.

Il est maintenant admis que ces anomalies plaquettaires représentent des phénomènes secondaires qui sont la conséquence et non la cause des crises migraineuses. Cependant, ces troubles plaquettaires peuvent participer, en relation avec d'autres facteurs, à la physiopathogénie de la crise. Ainsi, l'hyperagrégabilité et la libération de produits plaquettaires peuvent agir sur le tonus vasculaire, la dégranulation mastocytaire et l'activation des terminaisons nociceptives périvasculaires.

6°) Génétique de la migraine

Le caractère familial de la migraine est connu depuis longtemps. Toutefois, la fréquence des formes familiales et le rôle respectif des facteurs génétiques et environnementaux restent mal définis.

Les études de concordance chez des jumeaux retrouvent des taux plus élevés chez les monozygotes que chez les dizygotes. Tous les modes de transmission ont été évoqués : autosomique dominant, récessif, lié au sexe ou mitochondrial. De nombreuses études ont été effectuées, mais leurs résultats sont contradictoires, ceci étant dû en grande partie à leurs biais méthodologiques.

Utilisant une méthodologie plus rigoureuse, Russell *et al.* ont conclu que la migraine avec aura est essentiellement déterminée par des facteurs génétiques avec certainement un mode de transmission polygénique, alors que la migraine sans aura semble liée à une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux [84].

La seule forme de migraine dont le mode de transmission soit mendélien, autosomique et dominant, est la migraine hémiplégique familiale (MHF). Les méthodes de la génétique inverse ont permis de localiser, puis d'identifier un premier gène responsable de cette affection, situé sur le chromosome 19 [43]. Le gène CACNL1A4 code pour la chaîne $\alpha 1$ d'un canal calcique de type P/Q, qui s'exprime dans les neurones du cerveau et du cervelet. L'une des fonctions principales de ces canaux dans le système nerveux central est le contrôle de la libération des neuromédiateurs dans de très nombreuses synapses, sans spécificité particulière. Les mécanismes qui conduisent du dysfonctionnement de ces canaux calciques à la migraine hémiplégique familiale sont encore inconnus.

Les analyses de liaison conduites sur des familles atteintes de MHF ont démontré l'hétérogénéité génétique de cette affection : 60% des familles atteintes sont liées au chromosome 19.

Un deuxième gène de la migraine hémiplégique familiale a été localisé sur le chromosome 1 chez 20% des familles atteintes. Dans cette forme de MHF, on retrouve une pénétrance plus basse de la maladie et chez certains membres, surviennent des crises comitiales au moment de crises de migraine sévères.

Certaines familles ne sont liées ni au chromosome 19, ni au chromosome 1 ; il existe donc au moins un autre gène de la migraine hémiplégique familiale.

L'identification des gènes et des mécanismes qui conduisent des mutations aux divers phénotypes migraineux est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de la migraine. Ces progrès génétiques n'ont pour l'instant aucune application diagnostique ou thérapeutique.

IV- LES TRAITEMENTS DE LA MIGRAINE

Les traitements proposés sont variés et se répartissent en deux grandes catégories : les traitements de fond et les traitements de la crise, spécifiques ou non. Les traitements de la crise sont actuellement dominés par la famille des triptans, dont l'efficacité est bonne en raison du passage à travers la barrière hémato-encéphalique ; les dérivés ergotés gardent encore leur intérêt pour certains malades. Les traitements de fond ont pour principe de prévenir et d'éviter l'apparition des crises de migraine, leurs mécanismes d'action sont variés et ils appartiennent à différentes classes thérapeutiques.

1°) Les traitements de fond de la migraine [53,60,62]

Le traitement de fond de la migraine ou traitement prophylactique vise à réduire la fréquence des crises migraineuses et leur intensité et, dans le meilleur des cas, à les supprimer. Il permet également dans les états de mal migraineux de redonner une sensibilité aux traitements de crise devenus inefficaces. Ce traitement n'est pas systématique, il concerne les personnes dont les crises par leur fréquence, leur intensité, leur durée et leur résistance aux traitements de la crise entraînent un handicap dans la vie quotidienne du migraineux. Il est habituellement proposé lorsque la fréquence des migraines dépasse trois crises par mois.

Le traitement de fond est considéré comme efficace lorsqu'il réduit la fréquence des crises d'au moins 50% avec une différence de 30% avec le placebo. Les médicaments majeurs sont ceux dont l'efficacité a été démontrée dans au moins deux essais thérapeutiques contrôlés de qualité satisfaisante. Ce sont certains bêta-bloquants, le pizotifène, le méthysergide, l'oxétorone, la flunarizine, l'amitriptyline, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou encore le valproate de sodium.

a) Les bêta-bloquants

Il existe cinq β -bloquants dont l'efficacité a été testée dans le traitement de fond de la migraine :

- le propranolol, Avlocardyl®
- le timolol, Timacor®
- le métoprolol, Lopressor® ou Séloken®
- l'aténolol, Ténormine®
- le nadolol, Corgard®

Leur pouvoir antimigraineux est sensiblement comparable et aucun de ces médicaments n'a une activité agoniste partielle. En revanche, d'autres bêta-bloquants comme l'acébutolol, l'oxprénolol, l'alprénolol et le pindolol se sont avérés inefficaces et contrairement aux précédents, ils possèdent une activité agoniste partielle.

Ces molécules sont en général efficaces aux posologies préconisées dans le traitement de l'hypertension artérielle, soit 80 à 160 mg en moyenne pour le propranolol. Ils sont particulièrement indiqués en cas d'association à une hypertension artérielle et en cas de stress important chez le migraineux. Pour le traitement de la migraine, il n'est pas recommandé d'adapter la posologie au ralentissement de la fréquence cardiaque. La meilleure indication est la migraine sans aura ; la prudence s'impose en cas de migraine avec aura, quelques cas d'aggravation ayant été décrits.

Les effets secondaires sont ceux de tous les bêta-bloquants. Les plus gênants et les plus fréquents dans cette population jeune sont l'asthénie et la baisse de résistance à l'effort, ce qui justifie une augmentation progressive des posologies. De même, l'arrêt se fera progressivement pour éviter un rebond migraineux.

b) Les antisérotoninergiques

On regroupe dans cette classification un nombre de médicaments antagonistes non sélectifs des récepteurs sérotoninergiques, ce sont les plus anciennement connus. Ces médicaments ont en commun le risque de somnolence et de prise de poids.

- **Pizotifène : Sanmigran®**

C'est un dérivé tricyclique possédant des activités antisérotonine, antihistaminique, et faiblement anticholinergique. Il a été essayé dans 9 essais thérapeutiques avec dans 6 essais une efficacité supérieure au comparateur. La posologie habituelle est de 3 comprimés par jour soit 1,5 mg/j. Les effets secondaires les plus gênants sont la somnolence et surtout la prise de poids liée à l'effet orexigène.

- **Oxétorone : Nocertone®**

Quatre essais thérapeutiques ont confirmé son efficacité. Ses effets indésirables sont dus aux propriétés antihistaminiques et anticholinergiques. La posologie est de 1 à 2 comprimés de 60 mg par jour. L'apparition d'une diarrhée sévère nécessite l'arrêt du traitement.

- **Méthysergide : Désernil®**

C'est un dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle. Ce traitement est très efficace avec cinq essais sur cinq positifs par rapport au placebo, mais son utilisation est limitée par ses effets indésirables. Dix pour cent des patients arrêtent le traitement du fait de troubles digestifs, de sensations vertigineuses, voire de malaises. Le risque le plus important est celui de fibrose rétro péritonéale ; bien que rare, il impose d'arrêter le traitement tous les 6 mois pour une durée d'un mois.

- **Indoramine : Vidora®**

Sa tolérance est médiocre et son efficacité peu étayée.

c) La dihydroergotamine : Seglor®, Ikaran®...

Largement utilisée à la dose habituelle par voie orale de 10 mg/jour, la DHE est très bien tolérée. Des années d'expérience clinique confirment son activité prophylactique de la crise de migraine même si son efficacité mérite une réactualisation pharmacoclinique par des essais conformes à la méthodologie actuellement en vigueur. L'association avec des macrolides est contre-indiquée du fait du risque d'ergotisme sauf avec la spiramycine.

d) Les antagonistes calciques

• Flunarizine : Sibélium®

Il s'agit d'un antagoniste calcique développé initialement dans la prise en charge des vertiges. Il a des propriétés particulières qui lui confèrent son activité antimigraineuse que ne partagent pas les autres antagonistes calciques et qui a été démontrée dans 25 essais contrôlés dont 8 contre placebo. Il est utilisé aux doses de 5 à 10 mg/jour chez l'adulte et 5 mg/jour chez l'enfant. Les deux principaux effets secondaires sont la prise de poids et la somnolence ; il est donc conseillé de prendre le traitement au coucher. La survenue d'une dépression ou d'un syndrome extra-pyramidal reste exceptionnelle mais ces complications doivent être connues. De ce fait la prescription de flunarizine ne sera pas un traitement de première intention.

• Vérapamil : Isoptine®

Cet antagoniste calcique est efficace à raison de 240 à 360 mg/jour, surtout dans le traitement de l'algie vasculaire de la face, sans pour autant avoir une AMM. Son intérêt comme antimigraineux est moindre. Il est en général bien toléré mais la constipation peut être un effet indésirable limitatif.

e) Les antidépresseurs tricycliques

Parmi eux, l'amitriptyline (Laroxyl®) a été étudié plus que les autres comme antimigraineux. Cet antidépresseur a des activités antimigraineuse et antidépressive qui ne sont pas corrélées. En effet, les doses nécessaires à l'effet antimigraineux sont nettement inférieures (20 à 50 mg) à celles utilisées dans la dépression. Dans les études portant sur des migraineux déprimés, il n'y a pas de parallélisme strict entre l'amélioration de la migraine et celle de la dépression. Les effets secondaires, aux doses utilisées dans la migraine, sont la prise de poids, la somnolence et la sécheresse de la bouche. Ce médicament est particulièrement utile chez les patients qui souffrent à la fois de migraine et de céphalées de tension.

f) Le valproate de sodium : Dépakine®

Son efficacité antimigraineuse a été démontrée dans plusieurs études contrôlées récentes, à des doses allant de 500 à 1000 mg/jour. La tolérance est en général bonne mais il peut y avoir une somnolence, une prise de poids, des nausées et une chute des cheveux réversible à l'arrêt du traitement. Les dosages plasmatiques n'ont pas d'intérêt dans la migraine. L'hépatotoxicité est exceptionnelle mais justifie le dosage des enzymes hépatiques après trois mois de traitement.

D'autres anticomitiaux sont actuellement à l'étude : la gabapentine, le vigabatrin et la lamotrigine. Ces traitements méritent d'être administrés dans le cadre d'essais contrôlés et ne relèvent probablement pas de traitements de première intention.

g) Les anti-inflammatoires

L'acide acétylsalicylique à des posologies d'anti-agrégant plaquettaire (autour de 250mg/j) semble intéressant, notamment dans les migraines avec aura fréquentes ou prolongées et dans les migraines avec aura sans céphalée.

D'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été évalués, en particulier le naproxène (Apranax®) efficace à la dose de 550 mg deux fois par jour. L'acide méfénamique (Ponstyl®) et le flurbiprofène (Antadys®) ont également été testés et semblent efficaces. Mais se pose alors au premier plan le problème de la tolérance digestive de ces traitements administrés au long cours. Ils restent de toute façon indiqués dans le traitement de la crise.

h) Les traitements associés

Les mesures hygiéno-diététiques sont valables dans tous les cas, elles doivent insister sur un exercice physique régulier et sur l'éviction des facteurs déclenchants quand cela est possible.

La relaxation et toutes les techniques qui permettent de diminuer le niveau de stress chez les migraineux, dont le déclenchement des crises est clairement lié à un événement de vie, sont fondamentales.

La recherche des cofacteurs douloureux est toujours nécessaire, notamment la présence d'une sinusite aiguë, d'un problème stomatologique ou d'une contracture des muscles cervicaux.

2°) Les traitements de la crise migraineuse

Un récent consensus d'experts a rappelé que la céphalée migraineuse peut être soulagée par le repos allongé dans une atmosphère sombre et silencieuse, ainsi que par l'application de glace sur le crâne. Toutefois ces méthodes, qu'il n'est pas toujours facile de mettre en pratique sur le champ, ne procurent en général qu'un soulagement relatif et temporaire, ne dispensant donc qu'exceptionnellement de recourir à un traitement médicamenteux de la crise.

Quel que soit le médicament choisi, il y a des règles d'utilisation dont le respect est essentiel à la qualité du résultat. La prise ne doit se faire qu'au moment des crises, certains médicaments étant dangereux au long cours, AINS et ergotamine par exemple. De plus, la survenue d'une accoutumance avec augmentation des prises et une apparition d'une céphalée

de sevrage entre les crises conduit au cercle vicieux d'une véritable toxicomanie. Une céphalée chronique par abus médicamenteux s'installe alors imposant un difficile sevrage nécessitant souvent une hospitalisation. Si le médicament doit être pris exclusivement lors des crises, il est d'autant plus efficace qu'il est pris précocement, dès le début des signes annonciateurs sans attendre que la céphalée soit installée car elle devient rebelle à la thérapeutique.

Le choix de la meilleure voie d'administration est très important. En effet, la voie orale la plus fréquente peut être mise à défaut sur la survenue de vomissements, nécessitant alors le recours à la voie nasale, rectale ou parentérale. Le choix de la dose optimale est plus difficile à déterminer, car il existe de grandes variations individuelles.

a) Les traitements de crise non spécifiques [4,60,79]

Ils exercent leurs effets sur seulement l'une ou l'autre des composantes du mécanisme qui conduit au développement de la crise migraineuse, la douleur ou l'inflammation neurogène.

• L'aspirine

M. Wilkinson, ancienne présidente de l'IHS a popularisé l'emploi de l'aspirine dans la crise migraineuse. La molécule semble agir par trois mécanismes :

- inhibition de l'agrégation plaquettaire qui paraît être en cause dans la libération de sérotonine ;
- inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme responsable de la synthèse des prostaglandines, elles-mêmes étant impliquées dans l'agrégation plaquettaire, la libération de sérotonine, la réponse inflammatoire et la vaso-activité cérébrale ;
- action analgésique périphérique et probablement aussi, sur un mode mineur, centrale.

Plusieurs études contrôlées contre placebo ont démontré l'efficacité de l'aspirine à des doses de 650 mg à 1000 mg, et de l'association aspirine (900mg) – métoclopramide (10mg),

Migpriv® ou Cephalgan®, dans le traitement de la crise migraineuse [38]. Cette association aspirine - métoclopramide a une efficacité supérieure à celle de l'aspirine seule sur les nausées et vomissements, mais pas sur la céphalée.

L'aspirine est souvent utilisé en première intention dans le traitement des crises migraineuses d'intensité modérée. Il est d'autant plus efficace que le sujet est jeune et la maladie récente.

• Le paracétamol

Il n'exerce son action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines qu'au niveau central.

Le paracétamol seul n'a fait l'objet que d'un seul essai clinique contrôlé dans la crise de migraine chez l'enfant, où il s'est montré supérieur au placebo. Chez l'adulte, il a été évalué dans deux essais cliniques soit en association avec le métoclopramide (1000 mg de paracétamol + 10 mg de métoclopramide), soit avec la codéine (400 mg de paracétamol + 25 mg de codéine). Ces associations se sont montrées supérieures au placebo mais la comparaison entre l'association paracétamol/codéine et l'aspirine 1000 mg aboutit à une non différence entre paracétamol et aspirine [8].

Il existe donc peu de preuves de l'efficacité du paracétamol dans le traitement de la crise migraineuse, ce qui contraste avec sa très large utilisation, essentiellement en automédication. Cette substance comporte en plus un risque non négligeable d'hépatotoxicité pour des doses élevées (supérieures à 10 grammes/jour), lors d'un usage répété de posologies plus faibles ou lors de la prise conjointe d'inducteurs enzymatiques.

Le paracétamol sera donc réservé aux patients souffrant de migraines modérées et ce, depuis peu de temps.

• Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils possèdent une action inhibitrice plus ou moins importante de la synthèse des prostaglandines, mais aussi une action antalgique et antiagrégante plaquettaire, réversible par rapport à l'aspirine.

Bien que peu utilisés dans le traitement de la crise migraineuse, leur efficacité est bien établie par des essais contrôlés. Leur intérêt réside dans le fait qu'ils inhibent l'inflammation neurogène apparaissant lors de la crise [77].

Ont ainsi été testés contre placebo ou produit de référence (le plus souvent, le tartrate d'ergotamine dans les essais déjà anciens ou le Sumatriptan pour les essais plus récents) :

- l'acide méfénamique, 500 mg contre l'association paracétamol/métoclopramide ;
- l'ibuprofène, 200 à 800 mg/24 heures ;
- le flurbiprofène, 100mg par prise ;
- le naproxène ou naproxène sodique 750 mg en une prise ;
- le diclofénac à la posologie de 50 à 100 mg.

Leur faible utilisation s'explique par leurs fréquents effets indésirables essentiellement digestifs et hémorragiques. Ils seront donc utilisés en seconde intention après les analgésiques.

• Les antalgiques opiacés

Ils agissent par activation des contrôles inhibiteurs de la douleur et ce, à toutes les étapes du trajet emprunté par l'influx douloureux.

Il s'agit principalement :

- de la **codéine**, présente dans de nombreuses spécialités associant d'autres principes actifs à visée antalgique, par exemple 500 mg de paracétamol + 30 mg de codéine dans l'Effergal codéiné®
- du **dextropropoxyphène**, associé également au paracétamol dans le Di-antalvic®
- du **tramadol** ou Topalgic®

Aucune étude n'a montré leur efficacité dans le traitement de la crise de migraine, et ils augmentent souvent les nausées et les vomissements des sujets migraineux. Comme tous les opiacés, ils exposent au risque de pharmacodépendance. De ce fait, leur usage est limité aux patients présentant des crises intenses.

- **La noramidopyrine**

La noramidopyrine est contenue dans plusieurs spécialités, la plus utilisée par les migraineux étant l'Optalidon®.

Elle est peu prescrite car elle expose au risque d'agranulocytose par un mécanisme immuno-allergique. Cet accident grave est imprévisible et peut survenir même après la prise d'une dose minime. Malgré cela, elle reste encore utilisée par des migraineux qui la prennent depuis longtemps et la considèrent comme le seul médicament efficace pour eux, après l'échec des autres traitements de la crise.

- **Les traitements adjuvants**

La caféine

La caféine augmente et accélère l'absorption digestive du tartrate d'ergotamine, aussi lui est-elle associée dans des préparations orales ou rectales. Elle est également présente dans de nombreuses associations du commerce, contenant de l'aspirine, du dextropropoxyphène, du paracétamol, un barbiturique ou de la belladone.

Elle a de plus une efficacité antimigraineuse propre. En cas de consommation quotidienne, elle expose au risque de céphalées de sevrage dans les 24 heures suivant la dernière absorption. Cela permet ainsi d'expliquer les migraines du week-end chez les gros consommateurs de café, se levant tard ces jours là, ils prennent donc avec retard leur dose de caféine.

Les anxiolytiques et les somnifères légers

Ils sont utiles pour atténuer l'anxiété contemporaine de la crise, et favoriser le sommeil qui peut être réparateur.

Les antiémétiques

Le métoclopramide, Primpéran®, a fait l'objet d'étude contrôlée seul contre placebo. Il diminue la fréquence des nausées et des vomissements mais est sans action sur la céphalée. Augmentant l'absorption des médicaments, il est de plus facilement associé à l'aspirine, au paracétamol voire à l'ergotamine.

D'autres antiémétiques peuvent être utilisés comme le dompéridone, Motilium® et le métopimazine, Vogalène®.

En conclusion, on peut dire que parmi les migraineux, la très grande majorité a recours à des médicaments antalgiques symptomatiques et non spécifiques. L'automédication conduit souvent à une sorte d'anarchie dans la consommation de traitements parfois inadaptés et à un abus médicamenteux. Cette surconsommation de médicaments qu'ils soient en vente libre ou prescrits est à l'origine de céphalées chroniques quotidiennes.

b) Les traitements de crise spécifiques

Ce sont les dérivés ergotés et les triptans. Ces substances sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{1B/1D}. Ces récepteurs sont localisés sur les vaisseaux méningés innervés par les fibres de la branche supérieure du trijumeau (V1), sur les terminaisons présynaptiques de ces neurones nociceptifs et dans le noyau bulbo-spinal du trijumeau entraînant une vasoconstriction des artères cérébrales et inhibant l'inflammation neurogène méningée. Les agonistes sérotoninergiques de type 5-HT_{1B/1D} entraînent une vasoconstriction des artères cérébrales et inhibent l'inflammation neurogène méningée. Certains inhibent également les influx ascendants des fibres trigéminales dans le noyau bulbo-spinal.

• Les dérivés de l'ergot de seigle

L'expérience clinique permet d'affirmer leur grande efficacité. Ils font céder la crise migraineuse dans 40 à 90% des cas et très souvent, la cause de leur échec est une dose insuffisante, une prise trop tardive ou la survenue de manifestations d'intolérance.

Ils possèdent en plus de leurs propriétés sérotoninergiques (effet vasoconstricteur sur les vaisseaux cérébraux), une action sur les récepteurs dopaminergiques qui rend compte en partie de leurs effets émétisants, ainsi que sur les récepteurs adrénergiques, entraînant un effet vasoconstricteur sur les vaisseaux des membres.

Une biodisponibilité faible par voie orale, un métabolisme hépatique très dépendant du cytochrome P450 et une demi-vie longue sont cependant des limites à l'utilisation de ces dérivés ergotés d'où des tentatives de présentations diverses de ces produits outre la voie orale avec les voies injectables, rectales ou pernasales.

Le tartrate d'ergotamine

La démonstration de l'efficacité du tartrate d'ergotamine repose sur des études pour la plupart anciennes et ne répondant souvent pas aux exigences méthodologiques actuelles.

Il induit une vasoconstriction systémique prolongée et notamment sur les artères cérébrales, ce qui expliquerait son activité antimigraineuse. Cette action provient essentiellement d'une stimulation des récepteurs alpha-noradrénergiques et de la fermeture des shunts artério-veineux. Il agit aussi en se substituant à la sérotonine déficiente au moment de la crise et par inhibition de l'extravasation plasmatique.

Le tartrate d'ergotamine existe en France sous forme de comprimés dosés à 1 mg (Gynergène caféiné®) et à 2 mg (Migwell®, où il est associé à la cyclizine) . La caféine, présente en association dans ces spécialités, est également vasoconstrictrice et améliore d'environ 50% sa biodisponibilité, d'où une accélération de l'absorption digestive.

Les posologies recommandées sont de 1 à 2 mg, renouvelables 30 à 60 minutes après si les signes persistent, la dose maximale ne devant pas dépasser 6 mg/jour et 10 mg/semaine [54].

Les effets secondaires mineurs sont fréquents : nausées, palpitations, somnolence ou excitation (due à la caféine), fourmillements des extrémités, crampes.

Le dépassement des doses maximales ou l'association à certains macrolides et les triptans peut provoquer une complication grave : l'ergotisme. C'est une vasoconstriction très importante qui touche les membres et se traduit par une paresthésie des extrémités, une claudication intermittente, voire même une nécrose ou une gangrène des doigts ou des orteils. Ces co-prescriptions sont donc formellement interdites. Certains traitements antimigraineux de fond (méthysergide ou β -bloquants) peuvent aussi potentialiser l'effet vasoconstricteur du tartrate d'ergotamine et nécessitent donc une surveillance particulière.

Les autres complications graves sont exceptionnelles : infarctus du myocarde chez des sujets souffrant d'insuffisance coronarienne, fibrose rétro péritonéale, péricardique ou pleurale.

La dihydroergotamine

La DHE possède une faible biodisponibilité par voie orale si bien qu'elle n'est efficace en traitement de crise que par voie parentérale : SC, IM, IV (DHE injectable®), ou en spray nasal (Diergospray®).

Ces effets inhibiteurs, alpha-adrénoLytiques et anti-sérotoninergiques, sont plus marqués que les effets stimulants, adrénergiques et sérotoninergiques. Au niveau des artères crâniennes, elle ne renforce pas l'action constrictrice de la noradrénaline, mais l'inhibe compétitivement ce qui explique son effet constricteur nettement plus faible que l'ergotamine et son emploi à des doses plus élevées.

Par contre, elle est un tonifiant veineux plus spécifique que l'ergotamine, ce qui lui confère la propriété de fermer les shunts artério-veineux au niveau de la tête et de renforcer son action antimigraineuse. Elle a également moins d'effets indésirables et agit plus rapidement que le tartrate d'ergotamine.

Les doses conseillées sont de 1 mg, soit 1 ampoule par voie injectable avec un maximum de 2 mg/24 heures, et de 1 mg par voie nasale soit 1 pulvérisation dans chaque narine, renouvelables 15 à 30 minutes après en cas d'échec, sans dépasser 2 mg/crise soit 4 pulvérisations [92].

Les principaux effets secondaires sont les nausées et l'intolérance locale avec le spray (sensation de nez bouché ou inversement écoulement nasal). Le risque d'ergotisme est très rare et, semble-t-il, uniquement en cas de non-respect des contre-indications formelles.

Tous les dérivés ergotés sont contre-indiqués en cas d'artériopathie des membres inférieurs, d'insuffisance coronarienne, d'hypertension artérielle mal contrôlée, de syndrome de Raynaud, d'insuffisance hépatique et à un moindre degré d'insuffisance rénale.

• Les triptans

Les agonistes des récepteurs $5HT_{1B/1D}$ utilisés dans le traitement de la crise de migraine appartiennent tous, pour le moment, au groupe des triptans et ont une structure chimique directement dérivée de celle de la sérotonine. Dans la seconde partie, nous allons voir que ces molécules ne sont pas sans intérêt et que leur mise sur le marché a considérablement amélioré la qualité de vie des patients migraineux. Pour l'instant, quatre molécules ont déjà été commercialisées.

Le Sumatriptan : Imigrane®

C'est la première molécule découverte pour cette classe de médicaments. Il a la particularité d'avoir été développé spécifiquement comme antimigraineux, selon l'hypothèse qu'il existe au moment de la crise de migraine une déplétion en sérotonine. C'est un agoniste sélectif des récepteurs à la sérotonine de type $5-HT_{1B/1D}$, qui entraîne une vasoconstriction des vaisseaux intracrâniens et une diminution de l'inflammation neurogène de la dure-mère.

Il existe sous forme orale (50mg), sous-cutanée (6mg) et nasale (10 et 20mg). Il a fait l'objet du plus grand nombre d'études en double aveugle et a permis d'accroître la

compréhension des mécanismes physiopathologiques de la migraine. La forme injectable possède l'efficacité la plus importante et le délai d'action le plus court.

Le Sumatriptan améliore de façon significative les symptômes d'accompagnement de la céphalée : nausées, vomissements, phono et photophobie. Injecté au moment de l'aura migraineuse, il ne permet pas de prévenir l'apparition de la céphalée.

Le Zolmitriptan : Zomig®

La dose de 2,5 mg, qui offre le meilleur rapport efficacité/tolérance, est celle qui a été choisie pour la mise sur le marché. Sa résorption orale est plus rapide et sa biodisponibilité supérieure (40% contre 14 % avec le Sumatriptan). Il passe aisément la barrière hémato-méningée, bénéficiant d'une activité périphérique et centrale.

Son activité est majorée par l'existence d'un métabolite actif, le N-desméthyl-zolmitriptan. Son efficacité reste constante quel que soit le moment de la prise par rapport au début de la céphalée.

Le Naratriptan : Naramig®

A la dose de 2,5 mg, retenue pour la mise sur le marché, l'efficacité initiale du Naratriptan est légèrement inférieure à celle du Sumatriptan 100 mg, en revanche l'efficacité à 24 heures est équivalente en raison d'un taux plus faible de récurrence avec le Naratriptan.

Il agit aussi de façon périphérique et centrale, mais n'a pas contrairement au Zolmitriptan de métabolite actif. Il présente de plus, moins d'effets indésirables que le Sumatriptan.

L'Eletriptan : Relpax®

C'est le dernier triptan qui a été mis sur le marché en mai 2002. La dose recommandée est de 40 mg par crise. Le comprimé de Relpax® doit être pris le plus rapidement possible après le début de la phase céphalalgique migraineuse. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 80 mg.

Il apparaît dans de nombreuses études que ce nouveau triptan entraînerait un soulagement plus rapide de la crise de migraine par rapport aux autres triptans ainsi qu'un taux de récurrence plus faible.

Perspectives thérapeutiques

D'autres triptans en sont encore au stade de la recherche et devraient arriver sur le marché dans les années à venir, en particulier le Rizatriptan, l'Almotriptan ou encore le Frovatriptan. Nous ferons le point sur ces avancées pharmaceutiques dans la seconde partie.

2ème partie :

LES TRIPTANS

I- GENERALITES SUR LES TRIPTANS

Le terme « triptans » s'avère aujourd'hui largement utilisé pour désigner les antimigraineux agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_{1B/1D} de la sérotonine et destinés au traitement de la crise. Ce néologisme provient en fait du suffixe commun à tous les médicaments de cette famille déjà commercialisés ou près de l'être. Extrait de leur dénomination commune internationale (DCI), il traduit leur origine chimique puisque tous ces produits ont été obtenus par des modifications chimiques de la molécule de sérotonine ou 5-hydroxytryptamine, à laquelle le suffixe triptan fait référence. Cependant, l'utilisation abusive de cette commodité de langage mérite d'être critiquée car la présence du radical triptan dans la DCI d'une molécule n'implique pas une activité antimigraineuse. En effet, seuls quelques triptans parmi les centaines synthétisés possèdent une activité antimigraineuse.

Le premier de la famille, le Sumatriptan, a permis une incroyable avancée dans le traitement de la migraine. En dépit de sa très large utilisation, il a cependant certaines limites comme par exemple une faible biodisponibilité par voie orale et un taux important de récurrence. Une deuxième génération de triptans a ainsi fait son apparition, notamment avec le Zolmitriptan et le Naratriptan. D'autres en sont encore au stade de la recherche ou des essais cliniques et feront donc leur apparition sur le marché du médicament dans les années à venir.

1°) Rappel sur la sérotonine

L'implication de la sérotonine dans la migraine dérive de l'observation initiale du groupe de Sicuteri qui a rapporté en 1961 une élimination accrue du principal métabolite de la sérotonine, le 5-HIAA, dans les urines de certains migraineux juste après la crise [91].

Lance et ses collaborateurs ont ensuite pu associer crise de migraine et diminution du taux sanguin de sérotonine, les crises pouvant être provoquées par des produits libérant la sérotonine de sites de stockage intracellulaires [3]. A cette époque d'ailleurs, l'efficacité des

antimigraineux était majoritairement attribuée à leurs propriétés antisérotoninergiques périphériques.

a) Rôles physiologiques de la sérotonine

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine a été isolée du sérum il y a une cinquantaine d'années par Mr Rapport sur la base de ses propriétés puissamment vasoconstrictrices.

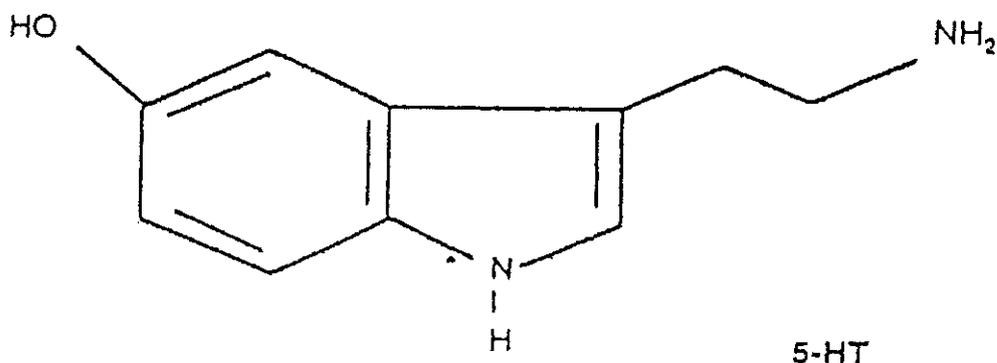


Figure 10 : Structure chimique de la sérotonine

Dans la circulation sanguine, elle est stockée dans les plaquettes et sa libération, lors d'une atteinte tissulaire, déclenche la vasoconstriction locale, contribuant ainsi à stopper l'épanchement sanguin.

Par ailleurs, elle est présente dans les cellules entérochromaffines de l'intestin et sa libération à ce niveau, est nécessaire au péristaltisme intestinal. Elle peut aussi conduire à l'excitation des fibres vagales qui se projettent dans les centres bulbaires à l'origine du réflexe de vomissement ; c'est ainsi que l'on explique les nausées et les vomissements qui surviennent lors d'une chimiothérapie anticancéreuse, les agents cytotoxiques utilisés entraînant la lyse des cellules entérochromaffines, et donc un relargage massif de sérotonine au niveau intestinal.

Enfin, cette monoamine est aussi un neuromédiateur dans le système nerveux central, et les neurones qui la synthétisent et la libèrent sont impliqués dans le contrôle de nombreuses fonctions, tels le rythme veille-sommeil, la thermorégulation, la nociception ou le stress. Des perturbations de la neurotransmission sérotoninergique centrale semblent associées à diverses pathologies psychiatriques, en particulier la dépression, l'anxiété généralisée et les troubles obsessionnels compulsifs.

b) Métabolisme de la sérotonine

• Synthèse

La sérotonine est synthétisée à partir du L-tryptophane, acide aminé exogène fourni par l'alimentation. La quantité de tryptophane ingérée quotidiennement est comprise entre 0,5 et 1 gramme ; l'apport minimum nécessaire serait de l'ordre de 200 mg/jour dont seule une faible partie est transformée en sérotonine.

La transformation du tryptophane en sérotonine comporte deux étapes :

- l'hydroxylation en 5-hydroxytryptophane sous l'influence de la tryptophane hydroxylase qui est l'étape limitante de la synthèse. En effet, le fonctionnement de l'enzyme nécessite la présence de plusieurs cofacteurs tels l'oxygène, le NADPH₂, le fer ou le cuivre.
- la décarboxylation du 5-hydroxytryptophane en sérotonine sous l'influence de la décarboxylase des acides aminés L-aromatiques, en présence de pyridoxal-phosphate.

Cette synthèse est réalisée essentiellement à la périphérie, dans les cellules entérochromaffines et dans certains neurones au niveau cérébral. Dans le cerveau, la synthèse de sérotonine dépend de la quantité de tryptophane qui pénètre à travers la barrière hémato-encéphalique car seul le tryptophane plasmatique libre, c'est à dire non lié à l'albumine, passe la BHE.

La transformation de la sérotonine en mélatonine, qui ne doit pas être considérée comme une dégradation car la mélatonine est également active, s'effectue dans la glande pinéale ou épiphyse.

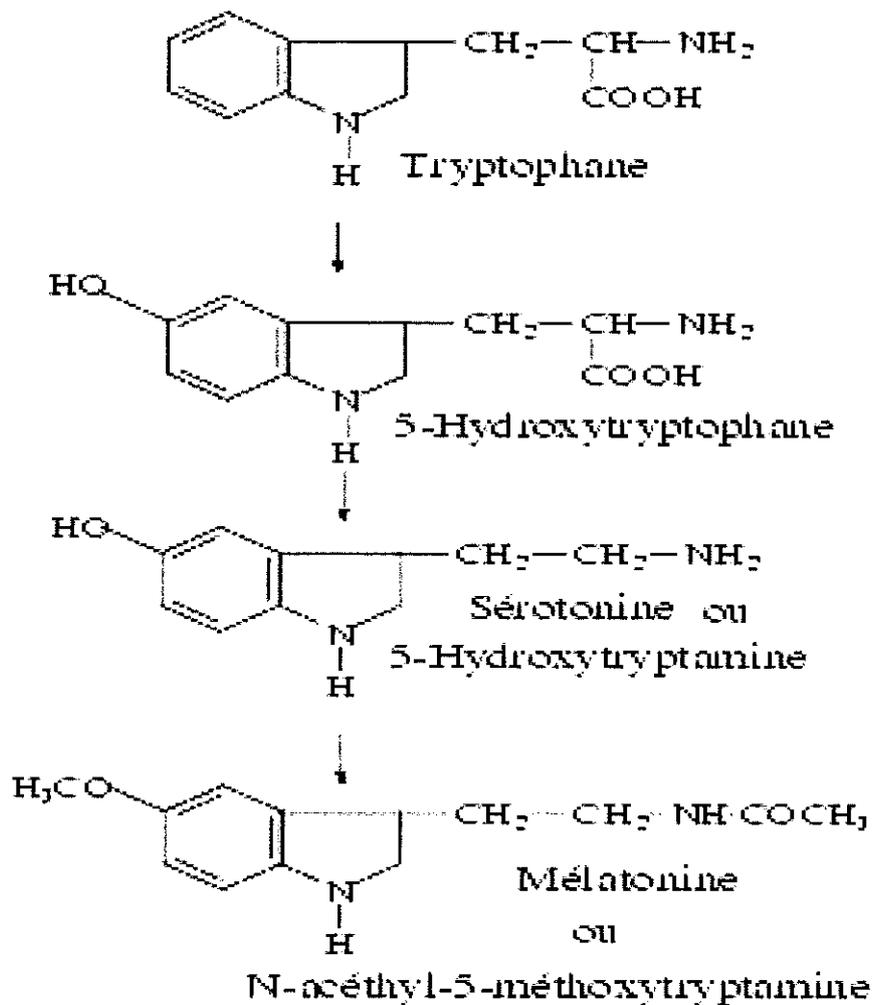


Figure 11 : Synthèse et dégradation de la sérotonine

• Distribution

La sérotonine est présente :

- au niveau du tube digestif qui en contient 95% du total de l'organisme, localisée dans les cellules entérochromaffines.

- dans le système nerveux central de toutes les espèces : la teneur est plus élevée dans le tronc cérébral que dans le cortex. La sérotonine, libérée par les neurones sérotoninergiques au niveau des fentes synaptiques, est en grande partie, recaptée par eux.

- dans les plaquettes sanguines. Les plaquettes ne la synthétisent pas mais la fixent à partir du plasma où elle est libérée par les cellules entérochromaffines. La capture de la sérotonine est très rapide. La demi-vie de la sérotonine dans les plaquettes est du même ordre que celle des plaquettes, c'est à dire 5 ou 6 jours. La sérotonine plaquettaire peut être libérée dans le plasma et avoir un effet relativement localisé au niveau des vaisseaux où elle a été libérée, par exemple dans le cas de la migraine.

La demi-vie de la sérotonine est longue dans les plaquettes et l'intestin, et très courte, quelques minutes, dans le cerveau.

• Catabolisme

La sérotonine est transformée en molécules inactives par différentes biotransformations.

La désamination oxydative de la chaîne aminée latérale, sous l'influence de la monoamine oxydase A (MAO-A), conduit au 5-hydroxyindolacétaldéhyde. Ce composé sera ensuite oxydé en acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) que l'on retrouve dans les urines à des quantités normalement inférieures à 10 mg/24h.

c) Les récepteurs sérotoninergiques [67]

L'étude de l'action contracturante de la sérotonine sur l'iléon de cobaye a permis la découverte de 2 types de récepteurs sérotoninergiques il y a une trentaine d'années :

- le récepteur D, bloqué par le Dibenzylamine, responsable de l'action contracturante de la sérotonine
- le récepteur M, bloqué par la Morphine, impliqué indirectement dans l'action contracturante de la sérotonine.

Plus récemment grâce à l'utilisation des radioligands, de nouveaux récepteurs ont été découverts et on a mis en place une nouvelle dénomination : les récepteurs 5-HT₁ et leurs sous types, les 5-HT₂, les 5-HT₃, les 5-HT₄, les 5-HT₅, les 5-HT₆ et les 5-HT₇ (**tableau 2**).

Les multiples actions de la sérotonine s'exercent donc via la mise en jeu d'une quinzaine de ces récepteurs correspondant à des protéines distinctes, elles-mêmes codées par des gènes différents. A l'exception du récepteur 5-HT₃, qui est en fait un récepteur/canal ionique du même type que le récepteur nicotinique à l'acétylcholine, tous les autres récepteurs de la sérotonine appartiennent à la « super-famille » des récepteurs couplés aux protéines G.

Chacun d'eux fonctionne donc avec 3 composants :

- le récepteur proprement dit, c'est à dire la protéine de reconnaissance qui lie la sérotonine, ses agonistes et ses antagonistes
- une protéine G ou transducteur
- un effecteur qui peut être une enzyme membranaire ou un canal ionique.

Ainsi, les récepteurs du groupe 5-HT₁, qui comprend les types 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F}, ainsi que le récepteur 5-HT₅, interagissent avec des protéines G qui, elles-mêmes, contrôlent négativement l'adénylate cyclase. La stimulation de ces récepteurs entraîne donc une diminution de la production d'AMP cyclique dans les cellules qui les portent.

A l'inverse, les récepteurs 5-HT₄, 5-HT₆ et 5-HT₇ sont couplés positivement à l'adénylate cyclase, par l'intermédiaire de protéines G activatrices de type G_s.

Enfin, les 3 récepteurs du groupe 5-HT₂, appelés 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C}, sont couplés positivement à la phospholipase C, de telle sorte que leur stimulation entraîne

l'hydrolyse, dans la membrane cellulaire, du phosphatidylinositol biphosphate en diacylglycérol et inositol triphosphate. De plus, ces récepteurs sont également couplés à un canal potassique. Leur activation provoque la fermeture du canal, et donc une réponse excitatrice (dépolérisation membranaire) de la part des cellules qui les portent.

Recepteurs	Localisation chromosomique	Structure	Effecteur	Isoformes
5-HT _{1A}	5q 11,2-13	RC PG/7DTM	Gi/o (↓ AMP _c)	
5-HT _{1B}	6q 13	RC PG/7DTM	Gi/o (↓ AMP _c)	
5-HT _{1D}	1p 34,3-36,3	RC PG/7DTM	Gi/o (↓ AMP _c)	
5-ht _{1E}	6q 14-15	RC PG/7DTM	Gi/o (↓ AMP _c)	
5-ht _{1F}	?	RC PG/7DTM	Gi/o (↓ AMP _c)	
5-HT _{2A}	13p 14-21	RC PG/7DTM	Gq/11 (↑ DAG et IP ₃)	
5-HT _{2B}	2q 36,3-37,1	RC PG/7DTM	Gq/11 (↑ DAG et IP ₃)	
5-HT _{2C}	Xq 24	RC PG/7DTM	Gq/11 (↑ DAG et IP ₃)	7 (éditions d'ARNm)
5-HT ₃	11	homopentamère	canal cationique (échanges Na ⁺ , Ca ²⁺ , K ⁺)	2 (variants d'épissage)
5-HT ₄	5q 31-33	RC PG/7DTM	G _s (↑ AMP _c)	5 (variants d'épissage)
5-ht _{5A}	8p 36	RC PG/7DTM	?	
5-ht _{5B}	2q 11-13	RC PG/7DTM	?	pseudogène?
5-ht ₆	1p 35-36	RC PG/7DTM	G _s (↑ AMP _c)	
5-HT ₇	10p 23,3-24,3	RC PG/7DTM	G _s (↑ AMP _c)	

Tableau 2 : Récepteurs sérotoninergiques actuellement reconnus [56]

Les récepteurs notés en minuscules (5-ht) ne sont définis que par le produit du gène correspondant. Ceux notés en majuscules (5-HT) sont en outre caractérisés aux plans pharmacologiques et fonctionnels.

AMP_c : AMP cyclique ; DAG : diacyl glycérol ; DTM : domaine transmembranaire ; IP₃ : inositol triphosphate ; RCPG ; récepteur couplé aux protéines G (G_s, Gi/o, Gq/11).

d) Propriétés pharmacologiques

• Effets périphériques

Action cardio-vasculaire

Les effets cardio-vasculaires de la sérotonine sont complexes. Ils sont variables selon la dose injectée, selon les conditions expérimentales, selon les espèces et selon l'état vasculaire.

- Action sur les vaisseaux

La sérotonine provoque soit une vasoconstriction par effet sur les récepteurs 5-HT₂, en particulier des vaisseaux rénaux, soit une vasodilatation. La réponse dépendrait du tonus préalable des vaisseaux et de leur état normal ou pathologique : ainsi l'administration de sérotonine par voie intra-coronaire provoque une vasodilatation quand les coronaires sont normales et une vasoconstriction quand elles sont lésées.

La sérotonine contracte les veines et semble favoriser les thromboses veineuses, d'autant qu'elle a également une action pro-agrégante plaquettaire. Elle augmente la perméabilité capillaire.

- Action sur le cœur

La sérotonine a une action chronotrope positive par effet sur les récepteurs 5-HT₄ et pourrait participer à la genèse de certains troubles du rythme cardiaque. Elle a également un effet inotrope positif.

- Action sur la tension artérielle

Elle est extrêmement complexe. Selon les conditions expérimentales, on observe soit une hypotension, soit une faible hypertension, soit aucune modification.

Action sur les muscles lisses

La sérotonine entraîne des contractions de l'intestin, de l'utérus, des bronches et des uretères.

- Action sur le tube digestif

La sérotonine augmente la motilité intestinale, probablement par stimulation des récepteurs 5-HT₄ : chez l'homme, injectée par voie intraveineuse, elle augmente la motilité du duodénum et de l'intestin grêle. Cette action explique la diarrhée observée dans le syndrome carcinoïdien.

La sérotonine a également un effet émétisant par stimulation des récepteurs 5-HT₃. Ces récepteurs sont présents, notamment, au niveau des terminaisons vagales du tube digestif et au niveau d'une zone cérébrale, l'area postrema (ou chemoreceptor trigger zone), qui est accessible à la sérotonine circulante périphérique. Leur stimulation déclenche des nausées et des vomissements, et les antagonistes 5-HT₃ sont utilisés pour éviter les vomissements provoqués par certains traitements antinéoplasiques.

Elle a aussi une action ulcérogène, son administration à l'animal à fortes doses entraîne des ulcérations gastriques.

- Action sur les bronches

La sérotonine a une action bronchoconstrictrice : un aérosol de sérotonine donne une dyspnée.

- Action sur l'utérus

La sérotonine provoque des contractions de l'utérus.

Autres actions

La sérotonine intervient dans des manifestations allergiques et inflammatoires. Elle joue un rôle important dans certaines maladies.

- Syndrome carcinoïdien

Les tumeurs des cellules entérochromaffines du tube digestif sont métastasiées et sécrètent diverses substances, notamment une grande quantité de sérotonine. Celle-ci entraîne une diarrhée, des flushes ou poussées de vasodilatation cutanée suivies d'une vasoconstriction, une dyspnée asthmatiforme et parfois une atteinte des valvules cardiaques. Le diagnostic biologique de ces tumeurs repose sur l'augmentation de la concentration de sérotonine dans le sang et de l'excrétion de l'acide 5-hydroxyindolacétique ou 5-HIAA dans les urines.

- Migraine

La migraine est une maladie caractérisée par des accès itératifs de céphalées où les phénomènes vasomoteurs et la sérotonine jouent un rôle déterminant. Dans la première phase prodromique, il y a une vasoconstriction, et dans la seconde phase douloureuse, une vasodilatation. Cette vasodilatation est réduite par les médicaments vasoconstricteurs.

- Ischémie myocardique

La sérotonine libérée à partir des plaquettes semble aggraver l'ischémie myocardique par vasoconstriction.

• **Effets centraux**

Les effets de la sérotonine au niveau du système nerveux central sont nombreux et complexes, encore mal connus mais d'une importance considérable sur le plan pharmacologique car de nombreux médicaments agissent par son intermédiaire.

La sérotonine intervient dans la régulation du sommeil, de l'humeur (action anti-dépressive), de la température et de l'appétit (effet anorexigène).

Une hyperstimulation des récepteurs 5-HT₂ pourrait favoriser l'apparition de certains symptômes de type productif et négatif des états psychotiques. Le LSD ou lysergamide est un

hallucinogène, agoniste des récepteurs 5-HT₂ ainsi que des récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂.

La sérotonine, grâce à ses divers types de récepteurs pré-synaptiques et post-synaptiques, module l'activité des autres médiateurs. Elle joue un rôle déterminant dans l'adaptation.

e) Rôle de la sérotonine dans la physiopathologie de la migraine

Bien que de nombreuses études aient été consacrées au suivi de la sérotonine dans le compartiment sanguin chez des patients migraineux, au cours et entre les crises, peu de données cohérentes ont pu finalement en être tirées. Seule une diminution des taux plaquettaires de sérotonine semble être retrouvée assez régulièrement par les auteurs au cours de la crise de migraine sans aura (Ferrari et Saxena 1993).

En fait, les observations en faveur de l'implication de la sérotonine dans la physiopathologie de la migraine sont surtout de nature pharmacologique.

Ainsi, l'administration de réserpine, qui provoque une déplétion des stocks plaquettaires et neuronaux de sérotonine, ou de fenfluramine, à l'origine d'une libération massive de l'amine, peut déclencher une crise chez des patients migraineux. Celle-ci est sans doute liée à la baisse des taux circulants de l'indole amine à la suite de ces traitements puisque la perfusion intraveineuse de sérotonine peut secondairement, au moins chez certains patients, réduire la crise normalement provoquée par ces drogues.

Par ailleurs, l'administration d'un agoniste des récepteurs 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C}, la m-chlorophényl-pipérazine ou mCPP, peut déclencher une crise sans aura chez des sujets migraineux mais pas chez des sujets non-migraineux [89].

En revanche, c'est avec un agoniste, et donc en stimulant d'autres récepteurs, en l'occurrence les types 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}, qu'on est parvenu à reproduire les effets réducteurs d'une administration intraveineuse de sérotonine sur la crise migraineuse. Le premier agoniste vraiment sélectif de ces récepteurs a été le Sumatriptan, mais d'autres molécules au moins aussi puissantes, tels le Zolmitriptan, le Naratriptan ou le Rizatriptan se sont révélées efficaces pour stopper les crises.

Ainsi selon la nature du récepteur concerné, la sérotonine pourrait tantôt s'opposer à la crise de migraine, tantôt, au contraire, contribuer à son déclenchement.

De plus, l'étude de Schmuck *et al.* a montré que les récepteurs 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C} sont exprimés dans les cellules endothéliales des vaisseaux des méninges, leur stimulation conduisant (via une augmentation du calcium intracellulaire) à la production de monoxyde d'azote, NO, dont les propriétés vasodilatatrices sont bien connues [89]. Comme NO pourrait bien être à l'origine d'un phénomène d'inflammation neurogène du même type que celui qui intervient probablement au cours de la crise migraineuse, l'inhibition de sa production par le blocage des récepteurs 5-HT_{2B} et/ou 5-HT_{2C} pourrait présenter un intérêt dans le traitement de fond de la migraine.

2°) Mécanismes d'action [35,90,99]

La physiopathogénie de la migraine demeurant inconnue, et en l'absence de modèle animal, le mode d'action d'un antimigraineux reste hypothétique. Tous les triptans possèdent une action périphérique, mais à la différence du Sumatriptan, les autres triptans c'est à dire les plus récents auraient également une action centrale, supposée renforcer leur efficacité dans la crise migraineuse.

a) Action périphérique

• Vasoconstriction artérielle

L'hypothèse, selon laquelle la douleur migraineuse est due à une vasodilatation cérébrale, et l'efficacité des médicaments à action vasoconstrictrice sur cette douleur, a conduit à la synthèse des triptans, agonistes sérotoninergiques des récepteurs 5-HT_{1B/1D}. Ces récepteurs comprennent deux sous-types appelés 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}. Identifiés par leur ARNm, ils sont indiscernables sur le plan pharmacologique faute de ligands spécifiques, et leur spécificité d'action est encore hypothétique. C'est la raison pour laquelle les triptans sont désignés comme des agonistes 5HT_{1B/1D}.

Les triptans contractent des fragments isolés de tronc basilaire ou de veine saphène. Sur les artères coronaires humaines, *in vitro*, on observe également une vasoconstriction parfois moins importante avec les nouveaux triptans qu'avec le Sumatriptan. Les triptans provoquent aussi une redistribution du débit sanguin cérébral dans le territoire carotidien chez des animaux anesthésiés par une vasoconstriction sélective des anastomoses artério-veineuses (dont l'existence est mise en doute chez l'homme), sans qu'une modification de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine ou des débits sanguins régionaux n'intervienne. L'effet vasoconstricteur du Sumatriptan sur les artères cérébrales n'a pas reçu de preuve directe *in vivo* chez l'homme.

• Inhibition de l'inflammation neurogène

Des neurones du trijumeau (V) innervent la paroi des vaisseaux méningés et des gros vaisseaux cérébraux, se projettent sur les neurones des noyaux du V et sur les cornes dorsales de la moelle cervicale en C1 et en C2, neurones qui font ensuite relais vers le thalamus pour transmettre au cerveau la perception douloureuse.

Dans le modèle animal de la douleur migraineuse par Moskowitz, la stimulation du ganglion V provoque, au niveau des vaisseaux de la dure-mère, la libération de neuropeptides : la CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) et la substance P. Ceci est à l'origine d'une vasodilatation locale intense, d'un oedème de la paroi vasculaire, du recrutement des cellules de l'inflammation et de l'extravasation de protéines plasmatiques.

Les triptans, tout comme l'ergotamine, par leur action sur les récepteurs 5-HT_{1B/1D} préjonctionnels, s'opposent à la libération de CGRP et de substance P, inhibant ainsi l'extravasation plasmatique. Néanmoins, il n'existe pas de preuve directe du rôle de l'inflammation neurogène dans la genèse de la douleur migraineuse. Seule la constatation des taux élevés de CGRP dans la veine jugulaire chez des patients au cours d'une crise migraineuse et leur diminution sous l'effet du Sumatriptan plaident en faveur de sa réalité.

b) Action centrale

Les triptans de deuxième génération, contrairement au Sumatriptan, traversent la barrière hémato-encéphalique et agissent sur les récepteurs 5-HT_{1B/1D} cérébraux. Néanmoins, les concentrations cérébrales sont probablement très faibles aux doses utilisées chez l'homme.

Une preuve directe de l'action centrale des nouveaux triptans a été apportée chez l'animal anesthésié lors de la stimulation électrique du sinus longitudinal supérieur. Celle-ci active les neurones dans le noyau du V et au niveau C2 de la moelle cervicale, par la mise en jeu directe du V innervant le sinus et non par le biais de récepteurs périphériques 5-HT_{1B/1D}, comme dans l'inhibition de l'inflammation neurogène de la dure-mère. Cette activation diminue après administration par voie veineuse d'un triptan. On a montré chez le chat par autoradiographie, la présence de récepteurs 5-HT_{1B/1D} dans le noyau du V, la corne dorsale de la moelle cervicale en C1 et C2 mais également dans le noyau du tractus solitaire et de l'area postrema, jouant un rôle vraisemblable dans la genèse des nausées et des vomissements.

3°) Métabolisme des triptans [90]

Pour les triptans, la dégradation est assurée par la monoamine oxydase A (MAO-A) ou le cytochrome P450. La MAO-A, enzyme clef du métabolisme de la sérotonine, inactive le Sumatriptan et le Rizatriptan. La MAO-A inactive également le dérivé actif du Zolmitriptan : le desméthyl-zolmitriptan. Des études pharmacologiques ont montré l'accumulation de molécules actives sous l'influence d'inhibiteurs sélectifs des MAO. Ces études ont également mis en évidence l'activité IMAO de certains bêta-bloquants et en particulier du propranolol, d'où les précautions d'emploi figurant sur les mentions légales du Rizatriptan et du Zolmitriptan. En revanche, bien que le Sumatriptan soit également catabolisé par la MAO-A, aucune mention particulière n'incite à une quelconque précaution lors de l'association du propranolol à cet agoniste 5-HT_{1D}.

Diverses isoenzymes du cytochrome P450 interviennent dans le métabolisme du Zolmitriptan, du Naratriptan et de l'Elétriptan. L'isoforme CYP1A2 dégrade le Zolmitriptan en son métabolite actif, lui-même métabolisé par la MAO-A. Cette réaction est entravée par les inhibiteurs du CYP1A2 comme la cimétidine ou certains antidépresseurs

sérotoninergiques, d'où des précautions d'emploi et la limitation des posologies en cas d'association de ces deux médicaments.

Quant au Naratriptan, plusieurs isoenzymes se partageant sa détoxification, le risque d'interactions reste faible.

Certains des nouveaux triptans pourraient avoir des voies métaboliques différentes, réduisant ainsi le risque d'interactions médicamenteuses.

4°) Interactions médicamenteuses [90]

a) Avec les médicaments de la crise

Aucun de ces produits ne devra être associé aux dérivés ergotés, qui se comportent comme des agonistes des récepteurs 5-HT_{1D} de la sérotonine et α 1-adrénergiques. Cela explique la contre-indication d'utilisation, pour le traitement d'une même crise, d'un dérivé ergoté et d'un triptan. Un délai d'au moins 24 heures après la prise d'un dérivé ergoté doit être respecté avant la prise d'un triptan. Inversement, il est conseillé d'attendre 6 heures minimum après l'utilisation d'un triptan avant d'administrer un médicament contenant du tartrate d'ergotamine ou de la dihydro-ergotamine. Le risque d'une telle association est la survenue d'une hypertension artérielle et d'accidents ischémiques par addition d'effets vasoconstricteurs.

b) Association aux antidépresseurs

L'association aux antidépresseurs, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine, citalopram, fluvoxamine et sertraline), pour des raisons à la fois pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, expose au risque potentiel d'une hypertension artérielle, de vasoconstriction coronaire ou de syndrome sérotoninergique, et constitue pour la plupart des triptans une association à prendre en compte.

Pour des raisons développées précédemment, l'association du Sumatriptan, du Rizatriptan et du Zolmitriptan aux IMAO conduit à l'accumulation du produit actif. Un délai

de deux semaines entre l'arrêt d'un IMAO non sélectif et le début d'un traitement par un triptan s'impose. Un délai de 24 heures semble suffire pour les IMAO sélectifs A (moclobémide) ou B (sélégiline). Les choses sont moins claires avec le Naratriptan, en raison de ses voies métaboliques particulières, bien que des interactions d'ordre pharmacodynamique comme l'addition d'effets sérotoninergiques puissent se rencontrer, au moins en théorie.

c) Association avec les traitements de fond

Le propranolol inhibe l'activité de la MAO-A et ralentit le métabolisme des molécules dégradées par cette enzyme (Sumatriptan, Zolmitriptan et Rizatriptan). Toutefois, les données cliniques ne semblent pas montrer une influence de cette association sur la survenue et la sévérité des effets indésirables.

Pour le Rizatriptan, la position n'est pas encore totalement arrêtée, mais la firme conseille l'utilisation d'une posologie inférieure de moitié aux doses usuelles. Pour le Zolmitriptan, l'association reste possible, mais le risque d'interaction fait l'objet d'une précaution d'emploi : la dose maximale à ne pas dépasser est de 5 mg/24 heures. En revanche, rien n'est spécifié pour le Sumatriptan.

Relativement peu d'études ont été consacrées aux autres médicaments antimigraineux utilisés dans le traitement de fond. Cependant, le méthysergide, de par sa structure chimique ergotée, ne doit pas être associé aux triptans.

5°) Effets indésirables

Le Sumatriptan est considéré comme dangereux par de nombreux médecins, qui hésitent à l'utiliser, craignant notamment un risque coronarien. Pourtant, le risque, s'il existe, reste faible dans les conditions d'utilisation correcte du médicament. Des milliers de patients ont été étudiés et des millions de crises ont été traitées dans de nombreux pays où ce médicament est commercialisé. Les très rares complications cardiaques sont dues au non-respect des contre-indications (antécédents cardiaques, passé d'hypertension artérielle, sujet de plus de 65 ans, facteurs de risque vasculaire).

Les nouveaux triptans partagent avec le Sumatriptan « l'effet triptan » : sensation de striction dans la gorge et la poitrine, impression de chaleur et parfois exacerbation momentanée de la céphalée. Ces effets indésirables sont généralement modérés et moins marqués pour les formes orales que pour les formes parentérales. Toutefois, si l'on prévient et rassure les patients, ces effets s'en trouvent minimisés.

Un fait important à considérer dans les études est la proportion élevée d'effets indésirables dans le groupe placebo. Fait remarquable, médicament actif et placebo provoquent le même type d'effets secondaires ; parfois même, l'intensité en est plus sévère dans le groupe placebo. Cela peut être en partie dû à la difficulté de reconnaître les effets propres d'un médicament et ceux de la crise de migraine. Ainsi, les événements indésirables fréquemment rapportés sont nausées, sensation vertigineuse, paresthésies ou oppression thoracique.

Pour aucun des triptans, il n'a été noté de modification significative de la pression artérielle, de l'électroencéphalogramme, des paramètres hématologiques ou biochimiques.

II- LE SUMATRIPTAN

1°) Structure et dénomination

C₁₄ H₂₁ N₃ O₂ S =

3-[2-(Diméthylamino) Ethyl] - N- méthyl - 1H - indole - 5 - méthane - sulfonamide.

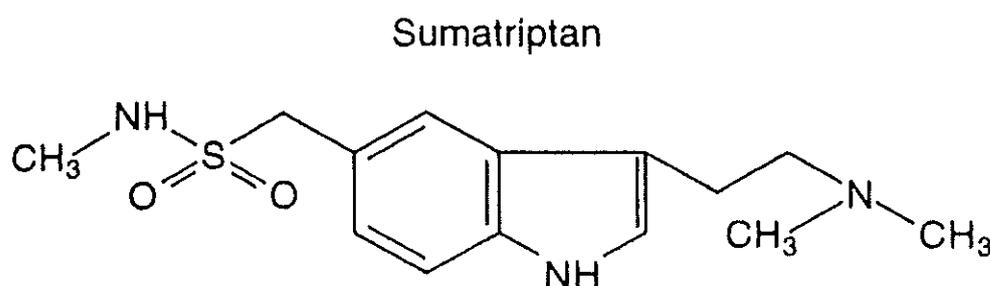


Figure 12 : Structure chimique du Sumatriptan

2°) Relation structure/activité

L'activité du Sumatriptan en tant qu'antimigraineux vient du fait que ce composé a une structure très proche de la sérotonine. Le Sumatriptan a une action agoniste au regard de la sérotonine. C'est un agoniste spécifique et sélectif des récepteurs 5-HT_{1B/1D} impliqués dans la contraction de certains vaisseaux intracrâniens, notamment ceux de la dure mère. Au cours de la crise de migraine, ces vaisseaux sont le siège d'une dilatation et d'une inflammation neurogène, phénomènes inhibés par l'administration de Sumatriptan [40].

En comparant les structures chimiques de la sérotonine d'une part et du Sumatriptan d'autre part, nous avons remarqué qu'elles ont une analogie de structure : le même noyau indole. Seuls les groupements accolés à ce noyau diffèrent quelque peu, mais sans entraîner une différence d'action significative pour le Sumatriptan par rapport à la sérotonine ; par contre, la nature de ces groupements donne au Sumatriptan une spécificité d'action sur les récepteurs 5-HT_{1B/1D} de la sérotonine.

3°) Propriétés pharmacologiques

a) Agoniste des récepteurs sérotoninergiques

Les études sur les radioligands ont montré que le Sumatriptan a un haut degré de sélectivité pour la liaison aux récepteurs 5-HT_{1B/1D} dans le tissu cérébral, mais n'a aucune affinité pour d'autres récepteurs (5-HT_{1C}, 5-HT₂, 5-HT₃) et les sites adrénergiques, dopaminergiques et muscariniques. Bien que la DHE soit notablement moins sélective que le Sumatriptan, elle partage une même haute affinité pour les sites 5-HT_{1B/1D}, suggérant que l'efficacité antimigraleuse de ces drogues découle de leur qualité d'activer les 5-HT_{1B/1D} [18].

En effet la haute affinité du Sumatriptan, de l'ergotamine et de la DHE pour les récepteurs 5-HT_{1B/1D} par rapport à celle des antimigraux prophylactiques (méthysergide, amitryptiline et propranolol) a été clairement démontré dans leurs études de liaison aux récepteurs sur le nucleus caudale bovin et dans les études fonctionnelles des récepteurs sur la substantia nigra bovine.

Les études sur préparation de tissus isolés ont démontré l'activité agoniste hautement sélective du Sumatriptan sur les sous types 5-HT₁ médiant la contraction de certains vaisseaux crâniens. In vitro, le Sumatriptan provoque la contraction de la veine saphène du chien, des vaisseaux cérébraux du chien et du primate, de l'artère basilaire isolée humaine, des vaisseaux de la pie mère isolée humaine et de la dure mère perfusée isolée humaine.

b) Effets vasculaires

L'action du Sumatriptan sur les vaisseaux sanguins a été très étudiée, en particulier au niveau de la circulation carotidienne extra et intra-crânienne. Le Sumatriptan contracte sélectivement les artères de la circulation crânienne des animaux, sans affecter le flux sanguin des autres organes. Chez le chien anesthésié, il contracte sélectivement les vaisseaux carotidiens, avec pas ou peu d'effets sur la résistance vasculaire de divers autres lits vasculaires.

Les mesures des flux sanguins régionaux par des microsphères radioactives chez le chat anesthésié et le porc ont montré que la réduction du flux carotidien induite par le Sumatriptan est due entièrement à la chute du flux sanguin à travers les anastomoses artérioveineuses carotidiennes.

c) Effets neuronaux

Dans le mécanisme d'action de la migraine, on retrouve une inflammation neurogène avec vasodilatation des vaisseaux crâniens, libération des neuropeptides vasoactifs (substance P et CGRP) et extravasation des protéines plasmatiques [10].

La stimulation des fibres sensibles innervant les vaisseaux sanguins locaux provoque chez l'homme une libération de ces substances. Le Sumatriptan inhibe la libération de neurotransmetteurs et atténue l'augmentation de CGRP provoquée par la stimulation du ganglion trigéminal, au niveau du sinus sagittal supérieur chez le rat mais aussi chez l'homme.

La stimulation du nerf trijumeau a pour conséquence l'extravasation plasmatique des vaisseaux sanguins dans la dure mère. Cette réponse est bloquée par le Sumatriptan, la DHE et les AINS.

Le Sumatriptan bloque l'extravasation à l'intérieur de la dure mère mais pas dans les tissus extra-crâniens. Ceci confirme l'existence de récepteurs ($5\text{-HT}_{1B/1D}$) à l'intérieur des vaisseaux sanguins méningés. Il est ainsi montré que l'inhibition de l'extravasation des protéines plasmatiques n'est pas seulement expliquée par la vasoconstriction, mais aussi par l'inhibition de la libération des neuropeptides vasoactifs.

d) Mécanisme d'action

Les récepteurs 5-HT_{1B/1D}, considérés comme les cibles des médicaments de la crise migraineuse, sont impliqués dans la constriction des anastomoses artérioveineuses intracrâniennes. Le Sumatriptan agit par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT_{1B/1D} en s'y fixant, provoquant ainsi la vasoconstriction des vaisseaux pathologiques (fermeture des shunts artérioveineux et restauration du flux sanguin cérébral), l'inhibition de la libération des neuropeptides vasoactifs, le blocage de l'inflammation neurogène au niveau des terminaisons périphériques du nerf trijumeau, la réduction de l'extravasation plasmatique et donc de la douleur.

4°) Propriétés pharmacocinétiques [25,99]

Elles ont été étudiées chez des volontaires jeunes et sains. Les études ont été effectuées après administration intra-veineuse, sous-cutanée ou orale. La cinétique du Sumatriptan a été trouvée linéaire en sous-cutanée aux doses de 1 à 16 mg, et à l'exception des données d'absorption, a été linéaire par voie orale de 25 à 400 mg.

Il est à noter que les données par voie orale se réfèrent à une forme dispersible, laquelle n'est pas commercialisée du fait de son mauvais goût, et ne s'appliquent pas spécifiquement au comprimé enrobé.

a) Absorption, concentration plasmatique et biodisponibilité

Chez les volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de Sumatriptan était de :

- 72 µg/l après une administration sous-cutanée de 6 mg
- 77 µg/l après une injection intra-veineuse de 3 mg sur 15 minutes
- 54 µg/l après une administration de 100 mg de la forme dispersible

La concentration maximale est atteinte au temps T_{max} de 10 minutes (il peut aller de 5 à 20 minutes) après une seule dose sous-cutanée de 6 mg et au T_{max} de 2 heures pour la dose orale de 100 mg.

Après une administration par voie orale, la grande variabilité inter-sujet montrée pour les valeurs de T_{max} (allant de 0,5 à 4 heures) est due plus vraisemblablement à la présence de plusieurs pics de concentration plasmatique. Cependant, approximativement 80% de C_{max} a été atteint 45 minutes après une administration par voie orale, indiquant un délai d'absorption rapide du produit par cette voie.

La biodisponibilité du Sumatriptan est de 96% après une administration sous-cutanée, contre seulement 14% par voie orale, principalement à cause du métabolisme pré-systémique et d'une absorption incomplète.

Les caractéristiques de la forme orale du Sumatriptan expliquent le développement d'autres formes galéniques. L'administration pernasale n'améliore ni la biodisponibilité, proche de celle de la forme orale, ni la variabilité du T_{max} . Cependant, la vitesse d'absorption s'avère bien supérieure à celle observée par voie orale, puisque 80% du médicament sont absorbés en 15 minutes. Ces différences par rapport à la forme orale expliquent sans doute l'efficacité plus rapide de la forme pernasale sur la céphalée migraineuse.

Les caractéristiques cinétiques de la forme rectale de Sumatriptan sont proches, en termes d'absorption, de celles de la forme orale. La grande variabilité inter-individuelle de C_{max} est attribuée à des différences de vascularisation rectale.

Voie d'administration	Biodisponibilité (%)	C _{max} (ng/l)	T _{max} (h)	Demi-vie (h)
Intraveineuse (3mg)	-	77	0,17	1,6
Sous-cutanée (6mg)	96	72	0,17	1,5
Per os (100mg)	14,3	54	2	1,7
Pernasale (20mg)	15,8	13	1,5	1,8
Rectale (25mg)	19,2	23	1	1,8

Tableau 3 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des différentes formes galéniques du Sumatriptan [25].

b) Distribution

Le Sumatriptan est rapidement distribué dans les tissus. Un volume de distribution moyen de 170 litres a été rapporté. Ceci va de pair avec la plus faible affinité du Sumatriptan pour les protéines plasmatiques (14 à 21% chez l'homme) que pour les tissus.

Chez l'animal, le passage du Sumatriptan et/ou de ses métabolites à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) est limité, suggérant que son site d'action soit périphérique. Seules des traces de matière radioactive ont été détectées dans le cerveau du rat et de la souris après injection intraveineuse de Sumatriptan marqué au carbone 14. Chez le chien anesthésié, les concentrations dans le liquide céphalorachidien après une injection intraveineuse sont seulement de 10 à 20% des concentrations plasmatiques.

Par contre, le Sumatriptan traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

c) Métabolisme et élimination

Le Sumatriptan est éliminé principalement sous forme de métabolites (80%) dont le principal est l'acide indolacétique qui n'a aucune action sur les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂ in vitro. Après une administration orale de Sumatriptan, la concentration plasmatique du métabolite est 6 à 7 fois plus importante. Si l'on marque le Sumatriptan au carbone 14, on note que 57% de la radioactivité est excrétée dans les urines (3% sous forme de Sumatriptan, 35% d'acide indolacétique et 8% en son homologue glucuroconjugué) et 38% dans les selles (9% pour le Sumatriptan et 11% pour l'acide indolacétique).

Par rapport à la prise orale, l'excrétion urinaire du Sumatriptan est augmentée après une administration sous-cutanée ; 21% de la dose marquée au carbone 14 est excrétée dans les urines sous forme inchangée et 53% sous forme de son métabolite. Dans les selles, on retrouve respectivement 0,6 et 3,3%.

La clairance plasmatique totale du Sumatriptan après une administration intraveineuse chez des sujets volontaires sains est de 72 l/h (1200 ml/min) et la clairance rénale moyenne est de 16 l/h (260 ml/min). La clairance rénale est deux fois plus élevée que les valeurs normales de la filtration glomérulaire (7,2 l/h soit 120 ml/min), indiquant qu'il survient une intense sécrétion tubulaire avec le Sumatriptan.

La demi-vie plasmatique moyenne du Sumatriptan après des doses uniques est approximativement de 2 heures quelle que soit la voie d'administration. Son métabolite a une demi-vie plasmatique similaire.

d) Influence de l'insuffisance rénale et hépatique

Etant donné que l'élimination rénale du Sumatriptan ne représente que 20% de l'élimination totale, une insuffisance rénale ne provoque pas d'augmentation significative du taux plasmatique.

Par contre, en cas d'insuffisance hépatique, les patients sont exposés à une augmentation de la concentration plasmatique. Comme on ne dispose pas de données

pharmacocinétiques dans ce cas, il est préférable de ne pas utiliser le Sumatriptan ou de le faire avec précaution.

e) Influence de l'âge et du sexe

Ni l'âge, ni le sexe ne semblent modifier les propriétés pharmacocinétiques du Sumatriptan.

Les moyennes des paramètres pharmacocinétiques (C_{max} et T_{max}) sont similaires chez les sujets volontaires de sexe masculin et chez les migraineux dont la majorité est de sexe féminin. Cela a été également observé grâce à une étude des sujets jeunes et plus âgés (65 à 86 ans).

f) Influence de l'alimentation

Les études concernant l'effet de l'alimentation sur la biodisponibilité du Sumatriptan ont été réalisées chez 12 volontaires sains prenant une dose orale après un repas ou après une nuit de jeûne. Il n'a été noté aucune différence significative entre les données pharmacocinétiques des deux groupes. Le Sumatriptan peut donc être administré indifféremment à distance ou non des repas.

5°) Efficacité thérapeutique

Un programme multicentrique international d'essais cliniques a permis de tester le Sumatriptan. Les patients ont été sélectionnés suivant les critères de l'IHS. Ils avaient entre 18 et 65 ans et souffraient de une à six crises par mois. Un protocole rigoureux a été suivi : administration du produit en double aveugle avec un groupe témoin placebo [18].

L'évaluation de l'efficacité clinique est définie :

- sur la sévérité de la céphalée au moyen d'une échelle graduée de 0 à 3 : absente à sévère.
- sur le niveau d'aptitude fonctionnelle des patients (échelle de 0 à 3 : du fonctionnement normal à l'alitement).
- sur la présence ou l'absence d'autres symptômes : nausées, vomissements, photophobie ou phonophobie.
- sur le recours à la médication habituelle, autorisée deux heures après la prise.
- sur une éventuelle récurrence de la céphalée ou d'autres symptômes.

a) Efficacité par voie intraveineuse

L'efficacité de l'injection intraveineuse de Sumatriptan a été démontrée par des études précoces dans le traitement d'attaque de la migraine.

Une injection d'une dose de 64 µg/kg sur 3 à 4 minutes entraîne une réduction complète voire presque complète de la céphalée dans 90% des cas, généralement après 10 à 30 minutes d'administration. Les nausées, vomissements et photophobie sont atténués dans plus de 90% des cas.

L'injection de 2 mg en perfusion sur 10 minutes réduit la douleur de la céphalée de sévère à nulle ou moyenne dans 81 à 100% des cas. On note également une atténuation des symptômes associés dans la majorité des cas. De plus, cette dose est mieux tolérée que la première.

La réponse après une injection intraveineuse semble donc considérable, rapide (20 minutes en moyenne) et indépendante de la durée de la crise avant traitement. Cependant,

l'injection intraveineuse de Sumatriptan est associée à une grande incidence des effets secondaires. Cela apparaît lié à une montée rapide des concentrations plasmatiques après l'injection, d'où l'intérêt pour d'autres voies d'administration et la non utilisation de cette voie en pratique.

b) Efficacité par voie sous-cutanée

Des études contrôlées ont démontré que l'administration sous-cutanée de 6 mg de Sumatriptan assure une baisse rapide et efficace de la migraine chez un fort pourcentage de patients [18].

Soixante minutes après l'administration, 77% des patients traités par le Sumatriptan, comparativement à 26% de ceux traités par le placebo, ont une rémission complète de leur céphalée. A 120 minutes, le niveau de la réponse augmente de 81 à 87 % pour le Sumatriptan, contre 30% pour le placebo.

L'augmentation de la dose de Sumatriptan à 8 mg ou l'administration d'une seconde dose à 6 mg amène peu d'effets bénéfiques supplémentaires.

Comparativement au placebo, le Sumatriptan sous-cutané améliore de façon significative les nausées, vomissements, phono et photophobie, permettant aux patients de reprendre une activité normale.

Les patients ont répondu au Sumatriptan sans distinction, du type de migraine (avec ou sans aura) ou de la durée de la céphalée avant traitement (plus ou moins long que 4 heures). Cependant, environ 40% des patients développent une récurrence dans les 24 à 48 heures après la guérison initiale des symptômes.

Le recours à un traitement de secours à 2 heures est de 8 à 12% chez les patients traités par le Sumatriptan, contre 44% chez ceux traités par le placebo. Il a été rapporté que sous 24 heures, 61% des patients sous Sumatriptan et 88% de ceux sous placebo ont pris un traitement de secours, suggérant une rechute dans cette période. Ceci sous-entend clairement

le besoin de déterminer plus précisément la durée de la dose unique de Sumatriptan et d'établir un protocole plus efficace de doses répétées.

Référence	Nombre de patients	Dosage (mg)	Réponse à 2 h (%)	Réponse à 4 h (%)	Médicament de secours (%)	Récurrence	Efficacité
Cady et coll. (1991)	734	S6 (+/-P)	70**	81**	20**		S6>P
	370	S6 (+/-P) P	22	34	59		
Ensink (1991)	30	S6	73**		38**		S6=S8
	30	S8	80**		36**		>P
	62	P	22		77		
Subcutaneous Sumatriptan International Study Group (1991)	422	S6 (+/-P)	72**	87**		38	S6=S8
		S6 (+/-S6)		91**	8-12**	38	>P
	109	S8 (+/-P)	79**	92**		34	
	105	P (+/-P)	25	37	44	18	
Sumatriptan Auto-injector Study Group (1991)	155	S6 (+/- S6)	77**	83**	12	46	S6>P
	80	P	31	30	61	46	

NB: **p<0,01

Tableau 4: Résumé des différents essais cliniques sur le Sumatriptan administré par voie sous-cutanée [18]

c) Efficacité par voie orale

Une dose orale de 100 mg fut choisie pour les essais cliniques, après que les études de posologie chez les migraineux aient établi que c'était la dose donnant le meilleur rapport bénéfice/risque. Les doses de 25 et de 50 mg par prise ont également été étudiées mais elles donnent des résultats inférieurs. Quand la dose atteint 200 à 300 mg par prise, on n'obtient aucun gain d'efficacité alors que les effets indésirables sont accrus.

Différentes études comparatives ont établi que l'efficacité d'une dose orale de Sumatriptan est supérieure à celle du placebo dans le traitement aigu de la migraine [40]. Un soulagement complet ou presque complet de la migraine a été rapporté pour un grand nombre de patients traités par des doses uniques de Sumatriptan de 100 ou de 200 mg, contrairement au placebo quel que soit le type de migraine, avec ou sans aura. De plus, les patients traités par 100 mg de Sumatriptan recourent moins à une deuxième dose que ceux traités par le placebo (59% contre 80%) et ont un soulagement plus grand deux heures et quatre heures après le traitement (50 et 75% contre 19 et 30% respectivement).

L'atténuation des nausées, des vomissements, des photophobies et des phonophobies est plus marquée avec le Sumatriptan. Cependant, il n'est pas possible de dire si l'efficacité du Sumatriptan est due à la deuxième dose ou aux suites de la première.

Malgré un soulagement initial des symptômes, on note une récurrence dans les 24 à 48 heures pour 40% des patients. Cela est probablement en relation avec la longue durée des crises de migraine et la courte demi-vie relative du Sumatriptan. Il est alors possible de réitérer la dose de Sumatriptan.

D'autres études comparatives ont montré que le Sumatriptan par voie orale était plus efficace dans le traitement aigu de la migraine que certaines associations antimigraineuses courantes [97].

Les patients qui ont reçu une dose unique de 100 mg de Sumatriptan ont été plus nombreux à voir leur crise soulagée que ceux ayant reçu l'association faite de 2 mg d'ergotamine et de 200 mg de caféine : 66% contre 48% après 2 heures. De plus, le soulagement avec le Sumatriptan a été plus rapide. Les autres symptômes associés (nausées, photophobie, phonophobie) ont également été améliorés de façon significative. Lors de la première crise, 24% des patients sous Sumatriptan ont observé au bout de 2 heures une

céphalée résistante nécessitant une médication de secours, contre 44% des patients sous ergotamine/caféine. Par contre, les phénomènes de récurrence ont été plus nombreux avec le Sumatriptan (41% contre 30%), ceux-ci pourraient être liés à la faible demi-vie du Sumatriptan (2 heures).

Le Sumatriptan a également été comparé à l'association aspirine 900 mg + métoclopramide 10 mg au cours de 3 crises successives. Lors du traitement de la première crise, les chiffres montrent une tendance à une efficacité légèrement plus grande avec le Sumatriptan (56% contre 45%) ; et ce n'est qu'au cours des deuxième et troisième crises que le Sumatriptan obtient une différence significative d'efficacité (58% contre 36%, puis 65% contre 34%). L'amélioration a été plus rapide avec le Sumatriptan, mais les deux traitements se sont montrés d'efficacité équivalente sur les symptômes associés à la céphalée lors de chaque crise. Lors de la première crise, 34% des sujets sous Sumatriptan ont nécessité une médication de secours, contre 56% des sujets sous association. Le taux de récurrence dans les 48 heures suivant la crise a également été plus important avec le Sumatriptan (41% contre 33% lors de la première crise) et est devenu significatif lors de la troisième crise traitée (42% contre 30%).

Référence	Nombre de patients	Dosage (mg)	Réponse à 2 h (%)	Réponse à 4 h (%)	Médicament de secours (%)	Récurrence	Efficacité
Findley (1991)	37	S200 P	63				S>P
Goadsby (1991)	47	S100 P	51 10		41 88	39 NA	S>P
Oral Sumatriptan International Multiple Dose Study Group (1991)	149 84	S100 (+/-S100) P (+/-P)	50 19	75 30	19 60	44 48	S>P
Oral Sumatriptan Dose-Defining Study Group (1991)	305 283 299 205	S100 S200 S300 P	67 73 67 27			34 75	S>P
Sargent (1991)	48 46 46 47	S25 S50 S100 P		70 19			S>P

Tableau 5 : Résumé des différents essais cliniques sur le Sumatriptan administré par voie orale [40]

d) Efficacité par voie intra-nasale

Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements sont fréquemment associés à la migraine et peuvent limiter l'efficacité d'un traitement antimigraineux per os. Ainsi, la prise nasale peut être une alternative valable pour certains patients [66].

L'absorption par la muqueuse nasale coupe court au premier passage hépatique, donc augmente la biodisponibilité. Le Sumatriptan est rapidement absorbé par voie intra-nasale mais il existe cependant beaucoup de variations interindividuelles à ce niveau.

Le Sumatriptan intra-nasal a été évalué dans 7 études contre placebo à la dose de 20 mg [87]. Les résultats des études préliminaires indiquent qu'il est plus efficace que le placebo dans le soulagement de la céphalée avec un niveau de 75% similaire à celui observé avec la voie sous-cutanée. Deux heures après administration, 61% des sujets se disent soulagés par le Sumatriptan contre 30% pour ceux ayant reçu le placebo.

La voie intra-nasale soulage également les symptômes associés et son efficacité n'est pas influencée par le type de migraine, ni par la durée de la crise avant traitement. Le recours à un traitement de secours 2 heures après la première inhalation est moindre avec le Sumatriptan (32%) qu'avec le placebo (84%). Mais comme pour les voies orale et sous-cutanée, la récurrence sous 24 heures est relativement forte (29% contre 20% sous placebo).

Une étude a comparé deux des formes galéniques du Sumatriptan : 37% des sujets se disaient soulagés 30 minutes après administration de 20 mg de Sumatriptan en spray nasal contre seulement 22% parmi ceux qui avaient reçu per os 100 mg du même composé. Cette supériorité d'efficacité se retrouve également une heure après la prise. Cependant 4 heures après administration, la forme orale du Sumatriptan donne de meilleurs résultats que la forme nasale.

Dans les essais cliniques, les doses de 5 et 10 mg ont également été testées, mais ont donné des résultats inférieurs à la dose de 20 mg. De plus, le Sumatriptan intra-nasal à la dose de 40 mg n'apporte pas de bénéfices thérapeutiques par rapport à la dose de 20 mg.

Dans une étude, le Sumatriptan par voie intra-nasale s'est montré d'efficacité supérieure à la dihydro-ergotamine nasale sur le soulagement de la céphalée à une puis deux heures ; sur le critère de disparition de la céphalée, la différence était à la limite de la

significativité statistique à une heure en faveur du Sumatriptan (22% contre 16%) et n'était pas significative à deux heures (39% contre 32%). Une récurrence de la céphalée a été observée chez 23% des patients qui avaient reçu du Sumatriptan, et chez 13% de ceux qui avaient reçu de la DHE.

e) Efficacité par voie rectale

Deux essais cliniques comparant l'effet de la dose de 25 mg de Sumatriptan par voie rectale ont été publiés : 426 patients ont été traités par le Sumatriptan et 403 ont reçu le placebo [36]. Parmi les sujets ayant reçu le Sumatriptan, 70% ont ressenti une amélioration de leur migraine (contre 39% dans le groupe témoin) et 31% ont vu leur céphalée disparaître après deux heures. Cependant, comme pour les autres formes galéniques, une récurrence a été observée : 25% parmi les patients ayant reçu le Sumatriptan contre 14% sous placebo.

Des doses plus fortes de Sumatriptan allant de 50 à 100 mg n'apporte aucun bénéfice thérapeutique dans le traitement de la crise de migraine comparée à la dose de 25 mg et la posologie de 12,5 mg peut être considérée comme la dose minimale efficace.

Cette voie n'a cependant pas été encore choisie pour la commercialisation du produit.

6°) Tolérance

La tolérance du Sumatriptan a été établie à partir d'études effectuées sur 4859 patients traités par le Sumatriptan (par voie orale ou sous-cutanée) et 1164 patients sous placebo.

Les preuves de tolérance ont été fondées sur les rapports d'effets secondaires définis comme tout événement médical non désiré survenant pendant la période d'étude [9].

a) Effets indésirables

Suite à l'administration orale de Sumatriptan, les effets secondaires rapportés les plus communs sont les nausées, des vomissements et un goût désagréable. Cependant, ces troubles du goût et ces quelques cas de nausées étaient dus à la forme utilisée pour les études (tablette

dispersible). Une nouvelle formulation sous forme de comprimés pelliculés permet de pallier à ces troubles.

Une proportion d'incidences rapportées de nausées, vomissements, malaise, fatigue et vertiges peut être attribuée à la migraine elle-même, et les symptômes tels que somnolence, sédation et faiblesse sont fréquemment caractéristiques de la période de résolution, sans être forcément imputables au Sumatriptan.

Les autres effets indésirables rapportés comme : sensation de lourdeur, douleur de la nuque ou raideur, ainsi que les symptômes au niveau de la gorge ou de la poitrine semblent être liés au Sumatriptan. En général, ces effets surviennent 60 minutes après l'absorption et ne sont que passagers.

	Sumatriptan (n = 1456)	Placebo (n = 296)
Nausées/vomissements	14	7
Goût désagréable	11	3
Malaise/fatigue	9	3
Lassitude/somnolence	6	2
Lourdeur	3	1
Faiblesse	3	<1
Symptômes au niveau		
- de la poitrine	3	<1
- de la gorge	3	0
Douleur/raideur de la nuque	3	0
Doses : 100 à 300 mg (forme dispersible pour le Sumatriptan)		

Tableau 6 : Effets secondaires du Sumatriptan les plus fréquemment rapportés pour la voie orale [18]

Pour la voie sous-cutanée, les effets secondaires sont les mêmes que pour la voie orale, avec en plus et très fréquemment une réaction au point d'injection avec une douleur mineure et une rougeur. Ce phénomène est réduit de 10% pour le Sumatriptan et de 3% pour le placebo lorsque les patients utilisent un auto-injecteur.

L'incidence des nausées et des vomissements est la même avec le Sumatriptan sous-cutané et le placebo (10%), ce qui suggère que ces symptômes sont plus liés à la migraine qu'au Sumatriptan.

Les picotements, bouffées et autres sensations de chaleur surviennent plus souvent avec le Sumatriptan sous-cutané qu'avec le placebo ; cependant, ces symptômes sont généralement légers et disparaissent dans les 10 minutes chez 30% des patients et dans les 30 minutes chez presque tous les patients.

Les incidences de sensations de lourdeur et d'oppression dans plusieurs parties du corps dont la poitrine et la nuque, sont plus fréquentes avec la voie sous-cutanée qu'avec la voie orale, probablement à cause des plus grands taux plasmatiques.

	Sumatriptan (n = 1924)	Placebo (n = 868)
Réactions au site d'injection	40	17
Nausées/vomissements	10	10
Etourdissements/vertiges	8	4
Sensation froid/chaud	9	3
Pesanteur	8	1
Rougeur	6	1
Sensation de brûlures	6	2
Symptômes au niveau :		
- de la poitrine	5	<1
- de la gorge	5	1
Douleur/raideur du cou	3	<1
Doses : 4 à 8 mg		

Tableau 7 : Effets secondaires du Sumatriptan les plus fréquemment rapportés pour la voie sous-cutanée [18]

Pour la voie intra-nasale, les effets secondaires les plus souvent rapportés sont identiques aux deux précédentes voies.

b) Effets cardiovasculaires

Le Sumatriptan étant un vasoconstricteur, il est logique de porter une attention particulière à d'éventuels effets indésirables cardiovasculaires.

Au cours d'essais cliniques, 5% des patients ont ressenti une sensation d'oppression thoracique sans qu'il soit possible d'en déterminer la cause ; les électrocardiogrammes réalisés dans les 2 heures suivant la prise de Sumatriptan injectable n'ont pas révélé d'anomalie.

Lors d'une injection intraveineuse, un patient a présenté une douleur thoracique accompagnée d'une élévation du segment ST à l'électrocardiogramme provoquant un spasme coronarien responsable d'une ischémie myocardique, ceci expliquant la non utilisation de cette voie d'administration.

Des rapports sur des cas isolés ont été publiés dont l'imputabilité au Sumatriptan est discutée. Il s'agit d'un infarctus du myocarde, d'un cas de fibrillation ventriculaire et d'un vasospasme coronaire avec ischémie.

c) Effets allergiques

Le Sumatriptan contient un radical sulfamide pouvant donner lieu à des effets indésirables allergiques.

Pour évaluer les effets indésirables du Sumatriptan injectable chez des sujets asthmatiques, une analyse rétrospective menée sur les dossiers de 375 patients asthmatiques traités au cours des essais cliniques a conclu qu'un seul cas de crise d'asthme a été imputable au Sumatriptan injectable. Il apparaît donc que le Sumatriptan n'est pas contre indiqué chez les asthmatiques migraineux.

d) Contre-indications

Suite aux différentes études réalisées sur le Sumatriptan, il en ressort qu'il est contre indiqué chez les patients souffrant de cardiopathies ischémiques (antécédent ou risque d'infarctus du myocarde, angine de poitrine), chez ceux ayant une maladie ou un syndrome de Raynaud ainsi qu'en cas d'hypertension artérielle non contrôlée et en cas d'antécédents d'infarctus cérébral.

Il est également contre indiqué en cas de traitement par les IMAO et par les antidépresseurs sérotoninergiques purs.

Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque de spasme coronaire.

Il ne doit pas être utilisé chez l'enfant ni chez le sujet de plus de 65 ans.

Il ne sera pas utilisé en cas d'insuffisance hépatique sévère.

e) Interactions médicamenteuses

On n'utilisera pas de façon concomitante le Sumatriptan avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine et dihydro-ergotamine) en raison d'une accumulation des effets vasoconstricteurs avec un risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire. Un délai de 24 heures doit être respecté entre l'arrêt du médicament vasoconstricteur et l'administration du Sumatriptan. De même, ces médicaments vasoconstricteurs ne doivent pas être administrés dans les 6 heures qui suivent la prise de Sumatriptan.

Le Sumatriptan ne devra pas non plus être associé avec un IMAO ou avec un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, sertraline ou citalopram) : on aura également un risque d'addition des effets sérotoninergiques. Il faudra respecter un délai de 2 semaines entre l'arrêt de l'antidépresseur et l'instauration du traitement par le Sumatriptan.

7°) Dosage et administration

Le Sumatriptan est commercialisé par les laboratoires GLAXO WELLCOME depuis 1994 sous le nom d'**Imigrane®**. Il se présente sous 3 formes galéniques : la forme injectable pour la voie sous-cutanée, le comprimé pour la voie orale et le spray nasal.

a) La forme injectable

Elle représente la première forme galénique du Sumatriptan commercialisée. La dose recommandée de Sumatriptan en sous-cutanée dans le traitement de la crise de migraine est de 6 mg, administrée dès que possible après la survenue des symptômes, bien qu'il soit aussi efficace dans les céphalées en cours.

Une dose supplémentaire de 6 mg peut être administrée au moins une heure après la première dose en cas de réapparition de la céphalée ou bien si le soulagement a été insuffisant. Par contre, en cas d'échec de la première dose, une deuxième injection est inefficace.

La dose maximale de Sumatriptan en sous-cutanée est de 12 mg par 24 heures.

Le Sumatriptan sera administré par voie sous-cutanée à l'aide d'une seringue pré-remplie, avec ou sans injecteur automatique.

Cette forme de Sumatriptan injectable n'est pas remboursée par la sécurité sociale. Cependant, elle existe sous un autre nom commercial, l'**Imiject®** qui a l'AMM pour une indication précise : le traitement de l'algie vasculaire de la face. Cette spécialité est, par contre, prise en charge par la sécurité sociale selon la procédure des médicaments d'exception.

b) La forme orale

Les comprimés d'**Imigrane®** sont dosés à 50 mg.

La dose initiale recommandée de Sumatriptan oral dans le traitement aigu de la migraine est de 50 mg, administrée dès que possible après le début des symptômes.

Si le patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Le Sumatriptan pourra cependant être utilisé pour les crises suivantes.

Si le patient a été soulagé par la première prise mais que les symptômes réapparaissent, un second comprimé peut être pris dans les 24 heures suivantes en respectant un intervalle de 2 heures entre les deux prises.

La dose de 100 mg peut être nécessaire chez certains patients pour lesquels la dose de 50 mg aurait été inefficace.

La dose maximale recommandée de Sumatriptan oral est de 300 mg par 24 heures.

c) Le spray nasal

La dose recommandée de Sumatriptan en pernasal est de 10 à 20 mg pulvérisé dès le début des symptômes dans une seule narine. L'administration pourra être renouvelée en cas de soulagement insuffisant ou de réapparition de la céphalée sans dépasser la dose maximale de 40 mg/24 heures.

Les sprays d'Imigrane® existent sous deux dosages : 10 mg/ml et 20 mg/ml.

Spécialité	Présentation	CP	Prix
Imigrane® inj.	2 seringues autoinj.	3338774	85,04 €
	2 seringues	3338745	80,78 €
Imiject® inj.	2 seringues autoinj.	3378288	59,88 €
	2 seringues	3378259	57,17 €
Imigrane® 50 mg comprimés	boîte de 2	3473667	11,07 €
	boîte de 6	3473704	30,54 €
Imigrane® spray nasal	10 mg/ml - boîte de 2	3433834	13,25 €
	20 mg/ml - boîte de 2	3433805	13,25 €
	20 mg/ml - boîte de 6	3433811	36,08 €
	20 mg/ml -boîte de 12	3560001	63,71 €

Tableau 8 : Les différentes commercialisations du Sumatriptan

III-LE ZOLMITRIPTAN

1°) Structure et dénomination

(S)-4-[[3-[2-(diméthylamine) éthyl]-1H-indol-5-yl] méthyl]-2-oxazolidinone.

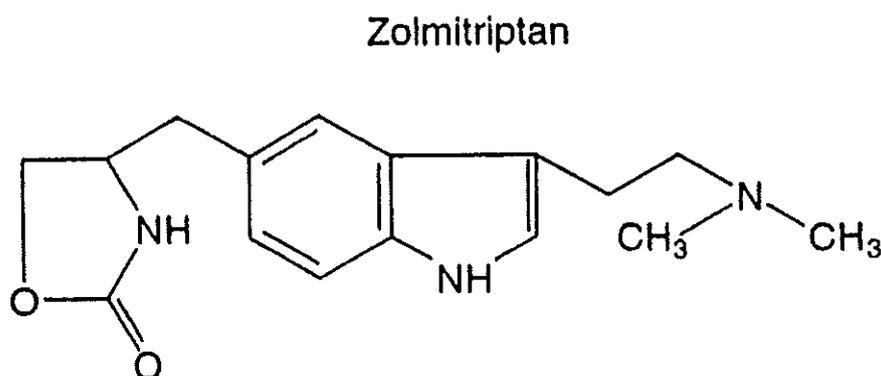


Figure 13 : Structure chimique du Zolmitriptan

2°) Relation structure/activité

Comme avec le Sumatriptan, on retrouve une analogie de structure entre la molécule de Zolmitriptan et celle de sérotonine : elles possèdent toutes les deux le même noyau indole.

Le Zolmitriptan est un agoniste des récepteurs à la sérotonine de type 5-HT_{1B/1D} dont l'action, au niveau de la paroi des vaisseaux méningés et du trijumeau, inhibe la libération de neuropeptides vasoactifs : CGRP, substance P et neurokinine A, d'où blocage de l'extravasation plasmatique, vasoconstriction et donc inhibition de l'inflammation neurogène de la dure-mère.

3°) Propriétés pharmacologiques

a) Agonistes des récepteurs sérotoninergiques

Grâce à des radioligands, des études de liaison à de nombreux récepteurs d'origine animal ou humaine ont montré la forte sélectivité du Zolmitriptan pour les sous-types 1B et 1D des récepteurs à la sérotonine [58].

A l'exception des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1F}, pour lesquels il a une affinité modérée, le Zolmitriptan a montré une affinité spécifique pour les récepteurs 5-HT_{1B/1D}, au moins dix fois supérieure à celle qu'il montre pour la plupart des autres récepteurs aux mono-aminés.

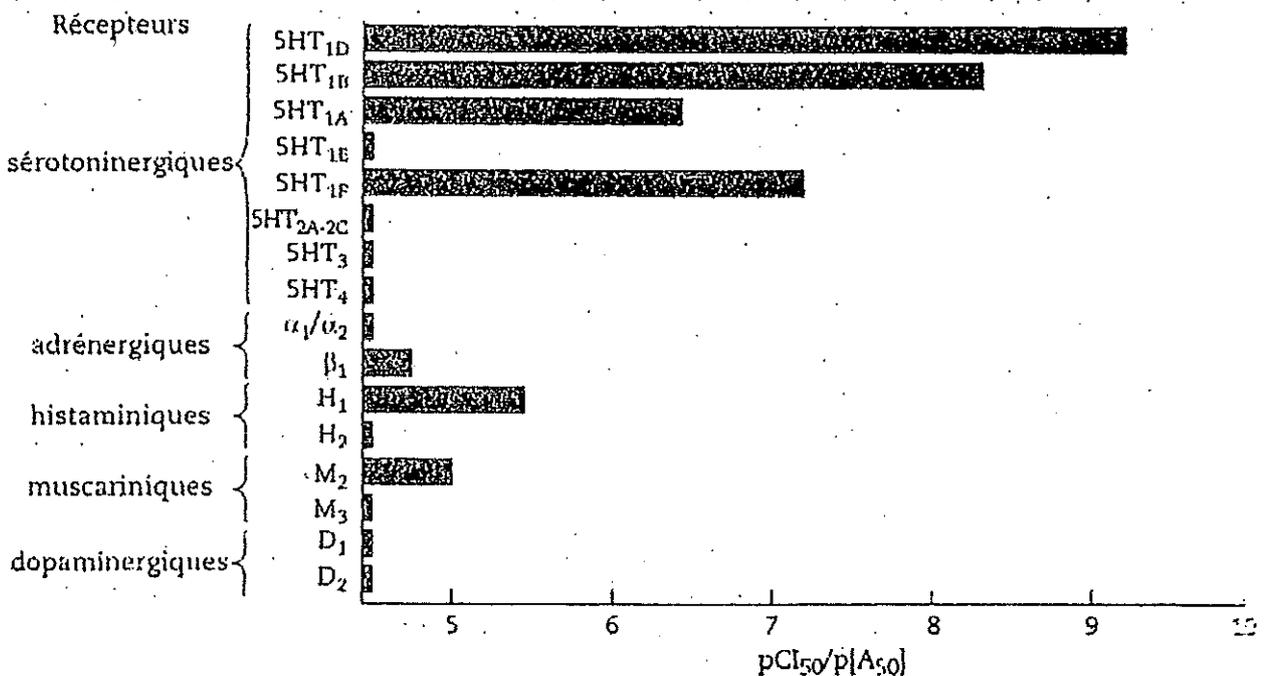


Figure 14 : Affinité du Zolmitriptan pour différents types de récepteurs [58]

Point important, le Zolmitriptan n'a aucune affinité pour le récepteur 5-HT_{2A}, qui est le récepteur responsable des effets vasoconstricteurs de la sérotonine.

La comparaison avec la sérotonine et le Sumatriptan montre une efficacité agoniste sur les récepteurs « 5-HT_{1D} like » vasculaire suivant l'ordre : sérotonine, Zolmitriptan et Sumatriptan. Cet ordre est maintenu dans un grand nombre de préparations vasculaires de différentes espèces incluant l'homme.

b) Effets vasculaires

Chez l'animal, le Zolmitriptan produit une puissante diminution de la conductance vasculaire : débit (ml/min) / pression artérielle (mm Hg), dans le territoire carotidien, en affectant très peu la pression sanguine, le rythme cardiaque ou la circulation du sang à travers les lits artériels coronaire et pulmonaire, ceci par une action quasi exclusive sur les anastomoses artério-veineuses [57].

L'injection de micro-sphères radio-marquées dans la circulation carotidienne chez le chat anesthésié montre une réduction du débit carotidien liée en majeure partie à la réduction du débit des anastomoses artério-veineuses, réduction qui atteint 95% pour une dose de 30µg/kg. Le flot sanguin dans les tissus extra-crâniens (yeux, oreilles, muscle...) diminue de 25% alors que le flux sanguin intra-crânien demeure inchangé.

Cet effet vasculaire limité est d'ailleurs confirmé par une étude du débit sanguin régional et de la vitesse circulatoire dans le territoire temporal chez l'homme au cours de la crise, en utilisant une perfusion d'un autre agoniste sérotoninergique, le Sumatriptan.

Aux doses qui réduisent le débit carotidien, le Zolmitriptan n'a aucun effet sur les circulations myocardique, gastro-intestinale et cérébrale. Par contre, les débits rénaux, surrénaux et hépatiques sont augmentés de façon importante, tandis que les débits spléniques et oculaires sont réduits. Ces modifications sont probablement en rapport avec la capacité sérotoninergique à moduler les fonctions nerveuses végétatives par une activité inhibitrice au niveau ganglionnaire [68].

c) Effets neuronaux

La participation, dans la migraine, de l'ensemble du système trigémino-vasculaire, tant au niveau central que périphérique, a orienté la recherche d'agonistes 5-HT_{1B/1D} agissant aux deux niveaux. Pour ce faire, les molécules choisies doivent présenter un degré suffisant de lipophilie pour franchir aisément la barrière méningée.

C'est ainsi que le Zolmitriptan a été choisi et les résultats pré-cliniques ont confirmé sa double action à la fois centrale et périphérique. Chez l'homme comme chez l'animal, il a démontré sa capacité à franchir la barrière méningée intacte.

En périphérie, c'est à dire au niveau des vaisseaux méningés qui sont hors de la barrière méningée, le Zolmitriptan agit sur les terminaisons nerveuses du trijumeau qui innervent ces vaisseaux, pour inhiber la libération de neuropeptides vasoactifs et ainsi inhiber l'inflammation neurogène. Il agit également en tant que vasoconstricteur direct sur les anastomoses artério-veineuses, mais celles ci n'ont pas d'impact sur la micro-circulation cérébrale.

Au niveau central, le Zolmitriptan agit spécifiquement sur certaines structures du tronc cérébral, comme la partie inférieure ou spinale du noyau sensitif du trijumeau et le noyau du tractus solitaire [31]. Le Zolmitriptan exerce un effet inhibiteur sur les neurones de ces formations nerveuses cérébrales : expérimentalement, il inhibe l'activation des corps cellulaires du noyau trigéminal spinal consécutive à la stimulation électrique du sinus sagittal supérieur. Son action inhibitrice sur l'hyperexcitabilité du tronc cérébral est aussi démontrée par l'inhibition de la libération neuronale du VIP (vasoactive intestinal peptide).

La stimulation électrique du ganglion trigéminal du chat anesthésié provoque des effets semblables à ce qui est observé au cours de la crise de migraine. Cela provoque un effet sur le débit sanguin cérébral non seulement du côté de la stimulation de l'ordre de 40%, mais aussi du côté opposé à la stimulation de l'ordre de 15%, témoignant ainsi d'une implication centrale. La libération de CGRP, qui se fait à partir des terminaisons nerveuses trigéminales, est doublée (de 33 à 68 p.mol/l). La libération de VIP, qui se fait à partir des terminaisons du nerf facial est multipliée par 5 (de 4 à 20 p.mol/l). Cette libération nécessite une implication du tronc cérébral et prouve cette implication dans la réponse à la stimulation. Enfin, il n'y a pas de modification de la β endorphine ou du neuropeptide γ , témoignant de l'absence d'activité sympathique.

Aux doses de 30 à 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (identiques à celles utilisées en thérapeutique humaine), le Zolmitriptan entraîne une très large atténuation de l'augmentation du débit sanguin cérébral, divisé par deux environ. Il entraîne également une inhibition de l'élévation de CGRP (ramené à 40 pmol/l), ainsi qu'une inhibition pratiquement complète de l'élévation du VIP (ramené à 5 pmol/l).

Ces résultats mettent bien en évidence la double action du Zolmitriptan, à la fois périphérique, par inhibition de la libération de CGRP, et centrale, par inhibition de la libération de VIP, ainsi que la réduction importante de l'augmentation du débit sanguin cérébral [69].

d) Mécanisme d'action

Le Zolmitriptan possède une action démontrée à la fois au niveau central et au niveau périphérique.

En traversant la barrière hémato-méningée, ce triptan entraîne une inhibition de l'hyperexcitabilité du tronc cérébral par son action agoniste sérotoninergique. Il bloque alors la voie réflexe vasodilatatrice, utilisant les fibres orthodromiques du trijumeau et l'innervation parasympatique de la circulation cérébrale, et inhibe ainsi la libération de VIP qui en est le principal neurotransmetteur.

En périphérie, il inhibe la libération des neuropeptides vasoactifs (CGRP, substance P et neurokinine A) provoquant une vasoconstriction et bloquant ainsi l'extravasation plasmatique des substances algogènes.

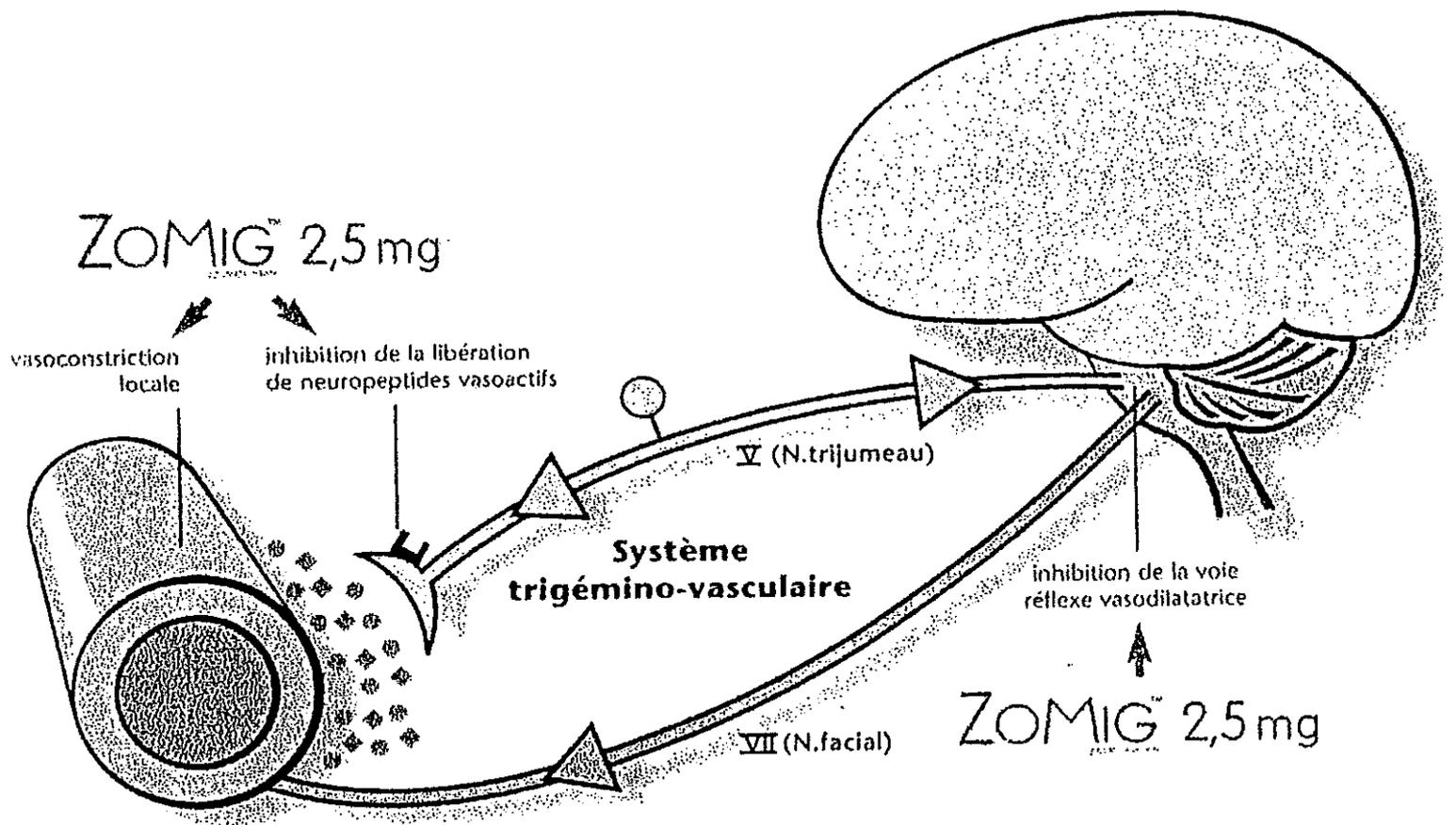


Figure 15 : Mode d'action du Zomig®[100]

Il agit ainsi sur l'ensemble des composantes physiopathologiques de la crise de migraine en s'opposant à la vasodilatation et à l'inflammation neurogène. Il entraîne une prise en charge globale de la crise migraineuse, avec une efficacité sur la céphalée mais aussi sur les autres symptômes associés (nausées, vomissements, photophobie et phonophobie), et ce, quel que soit le moment de la prise par rapport à l'apparition de la céphalée.

4°) Propriétés pharmacocinétiques

Le développement du Zolmitriptan a été axé sur la recherche d'une molécule qui, à côté de sa spécificité pour les récepteurs 5-HT_{1B/1D}, présentait une bonne lipophilie. Cette lipophilie est indispensable pour accroître l'absorption digestive mais en même temps elle permet à la molécule de franchir la barrière hémato-méningée et, par conséquent, d'être active au niveau central. Cette lipophilie ne doit cependant pas être trop importante, car elle risquerait d'entraîner des effets indésirables centraux [20].

Du fait de sa lipophilie, le Zolmitriptan a une bonne absorption digestive, rapide et s'effectuant en plusieurs sites du tube digestif. Toujours du fait de sa lipophilie, le Zolmitriptan est soumis à un métabolisme hépatique.

La lipophilie du Zolmitriptan est donc une caractéristique importante qui explique sa double action centrale et périphérique [100].

a) Absorption, concentration plasmatique et biodisponibilité

Après administration orale, le Zolmitriptan est rapidement absorbé chez l'homme (absorption $\geq 64\%$) avec une biodisponibilité de l'ordre de 40%.

Après une dose unique de Zolmitriptan, comprise entre 2,5 et 5 mg, administrée à des volontaires sains par voie orale, les concentrations plasmatiques augmentent rapidement : 75% de la concentration maximale (C_{max}) sont atteints en moins d'une heure. Les concentrations plasmatiques sont ensuite maintenues pendant 4 à 6 heures.

On note généralement l'existence de plusieurs pics de concentrations successifs. Ces pics n'ont pas été mis en évidence après injection intraveineuse ce qui laisse à penser qu'il n'y a pas de cycle entéro-hépatique et qu'ils sont en rapport avec une absorption du médicament à différents niveaux du tractus gastro-intestinal haut.

Après administration de doses multiples, cinq prises orales de 10 mg de Zolmitriptan à intervalle de 6 heures pendant 24 heures, il n'a été noté ni accumulation du produit ou de ses métabolites, ni modification de leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

b) Distribution

Le volume de distribution est de 2,4 l/kg après une administration intraveineuse et de 8,3 l/kg aux doses de 2,5 et 5 mg administrée par voie orale.

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable et n'est que de 25% environ de la concentration circulante. En conséquence, des interactions avec des composés fortement liés aux protéines plasmatiques sont peu probables.

c) Métabolisme et élimination

Après administration orale, le Zolmitriptan subit un effet de premier passage hépatique réduisant la biodisponibilité. Puis, il subit une métabolisation hépatique importante effectuée par l'intermédiaire du cytochrome P450.

Il y a production de 3 métabolites principaux :

- un métabolite actif : l'analogue N-desméthyl du Zolmitriptan, c'est un agoniste sérotoninergique 5-HT_{1D}, 2 à 6 fois plus puissant que la molécule mère chez l'animal.
- deux métabolites inactifs : l'analogue N-oxyde du Zolmitriptan et l'acide indole acétique, ce dernier étant le plus abondant dans l'urine et le plasma.

Les concentrations plasmatiques du dérivé N-desméthyl du Zolmitriptan représentent environ la moitié de celles du Zolmitriptan : il participe vraisemblablement à l'activité thérapeutique du produit tout en ayant des concentrations sériques moindres et en passant moins la barrière hémato-méningée.

La clairance hépatique du Zolmitriptan est réduite lorsqu'il est associé au propranolol (Avlocardyl®) qui réduit le débit sanguin hépatique, avec une augmentation des concentrations plasmatiques. Il en est de même lorsqu'il est associé à un inhibiteur du cytochrome P450 comme la cimétidine (Tagamet®).

Le Zolmitriptan est rapidement éliminé de l'organisme après métabolisation hépatique : plus de 90% de la dose orale marquée au carbone 14 sont éliminés en 96 heures, 60% étant retrouvés dans les urines (principalement sous forme d'acide indole acétique) et environ 30% dans les fécès sous forme inchangée.

Après une administration intraveineuse, la clairance plasmatique totale est d'environ 10 ml/min/kg, dont le tiers est représenté par la clairance rénale.

Tous ces paramètres pharmacocinétiques du Zolmitriptan et de ses métabolites sont indépendants de la dose administrée, la pharmacocinétique est linéaire. De même, ils ne sont pas modifiés après des prises orales répétées et il n'apparaît aucune accumulation du Zolmitriptan ou de l'un de ses métabolites.

d) Comprimé orodispersible

Lors d'une étude de pharmacologie clinique, la bio-équivalence entre le comprimé orodispersible et le comprimé standard de Zolmitriptan a été démontré en terme de C_{max} pour la molécule de Zolmitriptan et son métabolite actif.

Les valeurs de T_{max} du métabolite actif du Zolmitriptan sont comparables pour les deux formes :

- de 1 à 6 heures avec une médiane de 3 heures pour le comprimé orodispersible.
- de 0,75 à 5 heures avec une médiane de 3 heures pour le comprimé standard.

Le T_{max} du Zolmitriptan peut être allongé pour le comprimé orodispersible (0,6 à 5 heures avec une médiane de 3 heures), par rapport au comprimé standard (0,5 à 3 heures avec une médiane de 1,5 heures). Cependant, les concentrations plasmatiques de Zolmitriptan sont comparables pour les deux formes, dans les 45 minutes qui suivent l'administration, période essentielle pour l'absorption initiale après l'administration.

e) Influence de l'insuffisance rénale et hépatique

Dans une étude comparant des sujets normaux et des patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère, la clairance rénale du Zolmitriptan et de ses métabolites est réduite de 7 à 8 fois chez les insuffisants rénaux. En revanche, les concentrations plasmatiques des métabolites inactifs sont fortement augmentées et les demi-vies d'élimination sont légèrement supérieures.

Compte tenu, d'une part, de l'augmentation modeste des concentrations plasmatiques du Zolmitriptan et de son métabolite actif, et d'autre part, de l'inactivité pharmacologique des autres métabolites, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal.

Chez l'insuffisant hépatique, on observe une augmentation de la biodisponibilité avec augmentation de la C_{max} et de la demi-vie. Par conséquent, en cas d'insuffisance hépatique sévère, la dose maximale à ne pas dépasser par jour sera de 5 mg. Aucun ajustement posologique n'est cependant nécessaire dans l'insuffisance hépatique légère à modérée.

f) Influence de l'âge et du sexe

Après administration de doses orales de 2,5 et 5 mg, les concentrations maximales sont plus élevées (16 à 38%) chez les femmes que chez les hommes. Cette différence observée selon le sexe est indépendante de la dose. Elle peut être attribuée en partie aux différences de poids entre les deux sexes, ainsi qu'aux différences de biodisponibilité (effet de premier passage hépatique plus important chez l'homme), et aussi à une différence de clairance systémique, la métabolisation étant plus active chez l'homme.

La clairance corporelle totale du Zolmitriptan est réduite d'environ 30% chez les femmes sous contraception orale, cette observation étant sans signification clinique.

Les différences pharmacocinétiques mineures observées entre les deux sexes ne se traduisent pas en clinique par une quelconque différence de tolérance ou d'efficacité thérapeutique du Zolmitriptan.

Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, après la prise d'une dose unique de Zolmitriptan, aucune différence significative n'a été mise en évidence avec les paramètres pharmacocinétiques du Zolmitriptan et de son métabolite actif chez le sujet jeune.

La clairance rénale des autres métabolites est plus faible chez le sujet âgé, probablement en raison du déclin de la fonction rénale avec l'âge. Il en résulte une concentration plasmatique deux fois supérieure des métabolites inactifs. Ceux-ci étant dépourvus d'activité pharmacologique, l'augmentation de leur taux plasmatique est sans conséquence clinique.

Cependant, ces données restent encore insuffisantes pour établir la tolérance et l'efficacité du Zolmitriptan dans cette classe d'âge.

g) Influence de l'alimentation

Aucune différence significative n'a été observée dans les valeurs de C_{max} , que le Zolmitriptan ait été administré à jeun ou après un repas. Il peut donc être pris à n'importe quel moment par rapport aux repas.

5°) Efficacité thérapeutique

Le développement clinique du Zolmitriptan a comporté un vaste programme d'essais portant sur près de 300 volontaires sains, sur plus de 3500 patients migraineux, ainsi que sur des sujets hypertendus ou insuffisants rénaux. La population de patients était composée d'hommes et de femmes, de 18 à 65 ans, présentant un diagnostic de migraine établi selon les critères de l'IHS, avec une fréquence de une à six crises par mois.

L'efficacité du Zolmitriptan dans le traitement de la crise de migraine d'intensité sévère ou modérée a été démontrée par 6 études contrôlées versus placebo (Dahlöf *et al.* 1997 ; Visser *et al.* 1996 ; Edmeads et Millson 1997 ; Rapoport *et al.* 1997 ; Schoenen et Sawyer 1997 ; Solomon *et al.* 1997) et d'une étude contrôlée versus Sumatriptan.

Les critères d'évaluation étaient adaptés à ceux de l'IHS :

- la réponse sur la céphalée définie 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).

- la disparition totale de la céphalée à 2 heures et à 4 heures, définie par le passage d'une céphalée d'intensité sévère ou modérée à une céphalée d'intensité nulle.

- 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, 2 heures et 4 heures après la prise de nausées, photophobie et phonophobie.

- l'amélioration de la capacité à effectuer des actions normales 2 heures après la prise.

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

- l'utilisation d'un traitement complémentaire dans les 24 heures suivant le traitement initial.

- la récurrence d'une céphalée d'intensité modérée à sévère dans les 24 heures après une réponse sur la céphalée à 2 heures ou 4 heures.

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

La relation entre l'activité thérapeutique et la dose de Zolmitriptan administrée a été examinée dans plusieurs de ces essais cliniques dont un a permis d'étudier spécifiquement la dose de 2,5 mg en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au placebo (Rapoport *et al.*

1997) [80]. Les patients inclus présentaient une migraine avec ou sans aura depuis au moins un an conforme aux critères de l'IHS, comportant des céphalées d'intensité modérée à sévère associées à au moins un des symptômes suivants : nausées, vomissements, photophobie ou phonophobie.

A toutes les doses de Zolmitriptan étudiées, le taux de réponse sur la céphalée à 2 heures a été significativement plus élevé qu'avec un placebo. L'efficacité de la dose à 2,5 mg est supérieure à celle de 1 mg et la courbe d'efficacité forme ensuite un plateau aux doses supérieures. Au contraire, l'incidence des effets indésirables croît régulièrement en fonction de la dose de Zolmitriptan administrée.

Cette dose de 2,5 mg de Zolmitriptan a permis de soulager la céphalée à 2 heures chez 62 à 65% des patients contre 32 à 36% pour le placebo, ces différences étant hautement significatives.

Dès une heure après le traitement, le taux de réponse sur la céphalée est significativement supérieur à celui noté sur placebo. Cette différence continue ensuite d'augmenter progressivement pendant toute la période d'observation (à 2 heures et 4 heures après la prise).

L'efficacité du Zolmitriptan a également été analysée selon que le traitement intervient précocement, moins de 4 heures après l'apparition de la céphalée, ou plus tardivement, plus de 4 heures après.

Le taux de réponse sur la céphalée à 2 heures a été de 62 à 67% chez les patients ayant reçu une dose de 2,5 mg dans les 4 heures suivant le début de leur céphalée. Il était quasiment identique (60 à 62%) quand le traitement intervenait après plus de 4 heures.

Contrairement à l'ergotamine qui est d'autant plus efficace qu'elle est prise dès le début de la céphalée, le Zolmitriptan est actif plusieurs heures après le début de la crise. Il peut donc être pris à n'importe quel moment au cours de la crise de migraine après l'apparition de la céphalée.

La disparition totale de la céphalée a été évaluée 2 heures et 4 heures après la prise de Zolmitriptan 2,5 mg ou de placebo. A 2 heures, les résultats ont été de 22 à 27% pour le Zolmitriptan contre 7 à 10% pour le placebo et à 4 heures de 38 à 45% contre 11 à 13% pour le placebo. La disparition totale n'empêche cependant pas une récurrence éventuelle de la céphalée quelques heures plus tard.

Une réponse qualifiée de complète, c'est à dire une efficacité totale à 2 heures sans récurrence, a été observée dans 40 à 47% des cas sous Zolmitriptan contre 17% des cas sous placebo.

L'amélioration de la capacité à accomplir des activités normales a été définie comme le passage d'une gêne sévère à modérée avant le traitement à une gêne légère voire absente 2 heures après le traitement. Sous Zolmitriptan 2,5 mg, 63 à 66% des patients ont fait état d'une amélioration de leur capacité à accomplir leurs activités normales, contre 28 à 38% sous placebo.

Dans les essais cliniques réalisés, les patients pouvaient recourir à un antalgique ou à un autre traitement symptomatique standard en cas d'échec du traitement. Les patients ayant reçu du Zolmitriptan 2,5 mg ont eu moins fréquemment recours à un traitement de complément que ceux du groupe placebo (41 à 43% contre 65 à 67%).

Le taux de récurrence de la céphalée a été constamment plus faible chez les patients ayant montré une réponse initiale au traitement par Zolmitriptan que chez les patients ayant répondu initialement au placebo.

Lorsque les patients sont soulagés après la première dose de Zolmitriptan 2,5 mg mais que les symptômes de la migraine réapparaissent, un deuxième comprimé peut être pris dans les 24 heures suivantes, à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les prises. Si aucun soulagement n'a été obtenu après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Cependant, le Zolmitriptan pourra être utilisé lors de la crise suivante.

Le Zolmitriptan a montré une bonne régularité d'efficacité. Le taux de réponse sur la céphalée après traitement est resté compris dans des intervalles étroits de 62 à 65% à 2 heures et de 70 à 75% à 4 heures après la prise.

L'étude contrôlée versus Sumatriptan (Diener et Klein 1996) a été conduite avec 5 mg de Zolmitriptan contre 100 mg de Sumatriptan per os. L'amélioration ou la disparition de la céphalée a été observée dans 59% des cas avec le Zolmitriptan et dans 61% des cas avec le Sumatriptan. La disparition totale de la céphalée a quant à elle été observée dans 29% des cas

avec le Zolmitriptan et dans 30% des cas avec le Sumatriptan. Aucune différence significative de tolérance n'a été observée entre les deux substances.

En résumé, le Zolmitriptan à la dose de 2,5 mg est pratiquement aussi efficace qu'à la dose de 5 mg et n'entraîne pas plus d'effets secondaires centraux que le Sumatriptan 100 mg. Son efficacité est superposable à celle du Sumatriptan et semble donc être la dose optimale. Cette dose est donc celle qui a été logiquement choisie pour la mise sur le marché du Zomig®.

6°) Tolérance

Les résultats concernant la tolérance du Zolmitriptan 2,5 mg reposent sur une expérience clinique portant sur plus de 4000 sujets, migraineux ou volontaires sains, dont plus de 3000 ont reçu le Zolmitriptan au cours de 31 essais cliniques, ainsi que sur l'expérience tirée du suivi au long terme de plus de 2000 migraineux traités en ouvert par le Zolmitriptan [22].

a) Effets indésirables généraux

Ils sont habituellement transitoires et d'intensité légère à modérée. Ils apparaissent en début de traitement et disparaissent spontanément. Les plus fréquemment décrits sont les suivants : nausées, vertiges, somnolence, sensations de chaleur, asthénie et sécheresse de la bouche.

Des sensations anormales ont été signalées à type de lourdeur, de pression ou d'oppression au niveau de la gorge, du cou, des membres et de la poitrine mais sans que l'on ait remarqué d'anomalies au niveau de l'ECG. On a également rapporté des myalgies, une faiblesse musculaire, des paresthésies et des dysesthésies. Ces effets apparaissent dans les deux premières heures qui suivent le traitement et leur durée est, en moyenne, de seulement 2 heures.

Le profil de tolérance du Zolmitriptan n'est pas notablement différent chez les volontaires sains (52% d'incidence d'effets indésirables) et chez les patients migraineux (46%). La prise d'une seconde dose de Zolmitriptan au cours d'une même crise ne modifie pas le profil des effets indésirables. Au cours de l'utilisation à long terme du Zolmitriptan à la dose de 5 mg, les effets indésirables relevés sont de même nature que ceux observés après administration unique mais un peu plus fréquents.

b) Effets cardiovasculaires

Chez les volontaires sains, des élévations modérées et transitoires de la pression artérielle n'ont été notées qu'aux doses élevées (25 à 50 mg). Elles étaient légères aux doses thérapeutiques. Ces effets tensionnels ne s'accompagnent pas de modifications de l'électrocardiogramme.

Sur l'ensemble des essais cliniques contre placebo, l'incidence des effets indésirables concernant la pression artérielle est restée inférieure à 1% et celle concernant la fréquence cardiaque inférieure à 5% aux doses de Zolmitriptan comprise entre 1 et 25 mg.

De rares cas d'évènements coronariens graves ont été rapportés, incluant arythmies cardiaques, signes ischémiques transitoires à l'ECG, vasospasme des artères coronaires ou infarctus du myocarde.

Malgré la bonne tolérance du Zolmitriptan notée dans les essais cliniques, compte tenu de sa classe pharmacologique, il ne devra pas être administré aux patients chez lesquels une pathologie cardiaque latente est probable sans avoir préalablement effectué un bilan à la recherche d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente. Le Zolmitriptan doit être administré avec précaution chez les patients présentant une hypertension artérielle contrôlée.

c) Effets neurologiques

Bien que le Zolmitriptan franchisse la barrière hémato-encéphalique et exerce des effets au niveau du système nerveux central, il n'induit pas de troubles cognitifs ou

d'altérations psychomotrices. L'incidence des effets indésirables neurologiques centraux n'est pas plus élevée qu'avec le Sumatriptan.

Cependant, les essais réalisés chez les volontaires sains ont révélé une augmentation brève de l'appréciation subjective de la sédation mentale aux doses de 5 à 20 mg, une sensation de sédation n'étant rapportée qu'à la dose la plus élevée, 20 mg. La somnolence figure parmi les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques (incidence de 5% à la dose de 2,5 mg et 2,5% sous placebo).

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit donc être attirée sur les risques de somnolence ou de vertiges dus à la migraine ou au traitement par le Zomig® 2,5mg.

De plus, comme avec tous les antimigraineux, l'usage excessif de Zolmitriptan peut conduire à un état de céphalées chroniques quotidiennes nécessitant une fenêtre thérapeutique.

d) Contre-indications

De même que pour les autres agonistes des récepteurs sérotoninergiques, le Zolmitriptan ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- antécédents d'infarctus du myocarde ou pathologie cardiaque ischémique
- pathologie artérielle périphérique
- antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire
- syndrome de Wolff Parkinson White ou troubles du rythme cardiaque
- hypertension modérée ou sévère ou hypertension légère non contrôlée

Le Zolmitriptan ne doit jamais être associé aux vasoconstricteurs alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine et ses dérivés), ni aux autres agonistes des récepteurs 5HT_{1B/1D}. Il y aurait un risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire par addition des effets vasoconstricteurs en cas d'association au cours d'une même crise.

Il est conseillé d'attendre au moins 24 heures après l'utilisation de médicaments contenant de l'ergotamine, avant administration de Zolmitriptan. Inversement, il est conseillé d'attendre au moins 6 heures après l'utilisation du Zolmitriptan avant l'administration d'un médicament contenant de l'ergotamine.

L'association aux inhibiteurs de la mono-amine oxydase est contre-indiquée du fait de l'intervention de cette enzyme dans le métabolisme hépatique du Zolmitriptan, d'où un risque d'augmentation de ses taux sanguins ou de son métabolite actif. De plus, les IMAO entraînent une addition des effets sérotoninergiques avec risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire. Il est conseillé de respecter un délai de 2 semaines entre l'arrêt de l'antidépresseur et le début du traitement par le Zolmitriptan [82].

La forme orodispersible ne devra pas être utilisée en cas de phénylcétonurie du fait de la présence d'aspartame dans sa galénique.

e) Interactions médicamenteuses

En plus des associations formellement contre-indiquées vues dans le paragraphe précédent, certaines sont à prendre en compte.

L'association du propranolol (Avlocardyl®) avec le Zolmitriptan est à l'origine d'une légère augmentation des paramètres pharmacocinétiques du Zolmitriptan du fait d'une élimination commune par voie hépatique, sans retentissement au plan hémodynamique ou en ce qui concerne la tolérance. En conséquence, cette association est possible en respectant cependant une posologie maximale de 5 mg/24 heures.

L'administration concomitante de cimétidine (Tagamet®), inhibiteur non sélectif des cytochromes P450, ayant entraîné un doublement des demi-vies d'élimination et des aires sous courbe du Zolmitriptan et de son métabolite actif, il est recommandé de ne pas dépasser la dose maximale de 5 mg par 24 heures de Zolmitriptan chez les patients traités par la cimétidine. De plus, le risque d'interaction avec les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP1A2 ne pouvant être exclu, la même dose maximale de 5 mg de Zolmitriptan par 24 heures est recommandé en association avec ce type de médicaments.

L'association aux antidépresseurs sérotoninergiques purs (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine est également à prendre en compte. On a un risque potentiel d'hypertension artérielle, de vasoconstriction coronaire ou de syndrome sérotoninergique.

Certains surdosages ou certains médicaments peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement. Ce syndrome se manifeste par l'apparition, éventuellement brutale, simultanée ou séquentielle d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation voire entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- psychique avec agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma,
- végétatif se traduisant par une hypo ou une hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie ou sueurs,
- moteur avec des myoclonies, des tremblements, une hyperréflexie, une rigidité ou une hyperactivité,
- digestif (diarrhées).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome [82].

L'association du Zolmitriptan avec la méthylergométrine (Methergin®) devra être surveillée car elle présente un risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire.

f) Grossesse et allaitement

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Dans l'espèce humaine, il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du Zolmitriptan lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le Zolmitriptan pendant la grossesse [82].

Chez l'animal, le Zolmitriptan est excrété dans le lait. En l'absence de données spécifiques chez la femme qui allaite, l'utilisation du Zolmitriptan est déconseillée.

7°) Posologie et mode d'administration

Le Zolmitriptan ne devra pas être utilisé à visée prophylactique. Il est recommandé de prendre le comprimé le plus tôt possible dès l'apparition de la céphalée migraineuse. Cependant le Zolmitriptan est aussi efficace lorsqu'il est administré plus tard. Le Zolmitriptan est inefficace lorsqu'il est administré au moment de l'aura, il est donc déconseillé de l'administrer au stade de l'aura.

Chez l'adulte, la dose recommandée pour le traitement de la crise est de un comprimé à 2,5 mg. L'efficacité est significative dans l'heure suivant la prise du comprimé.

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Le Zolmitriptan pourra être utilisé pour la crise suivante.

Si un patient a été soulagé après la première dose mais que les symptômes de la migraine réapparaissent, un deuxième comprimé peut être pris dans les 24 heures suivantes à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les 2 prises.

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose maximale de 10 mg par 24 heures. Dans certains cas, la dose maximale à ne pas dépasser sera de 5 mg par 24 heures : insuffisance hépatique sévère, association au propranolol, à la cimétidine et aux inhibiteurs de l'isoenzyme CYP1A2.

Le Zolmitriptan ne devra pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans et chez le sujet âgé de plus de 65 ans, la sécurité et l'efficacité du produit n'ayant pas été établies dans ces classes d'âge.

Pour la forme orodispersible, le comprimé se dissout rapidement dans la bouche et peut être avalé sans eau, permettant une administration précoce.

Le comprimé orodispersible peut être utilisé lorsqu'une boisson n'est pas disponible, ou pour éviter les nausées et les vomissements qui peuvent accompagner la prise de comprimés avec du liquide. Toutefois, l'apparition de l'effet pour certains patients peut être retardée en raison de l'absorption plus lente du Zolmitriptan sous forme de comprimé orodispersible comparativement au comprimé pelliculé.

8°) Présentation à l'officine

Le Zolmitriptan est commercialisé par les laboratoires ASTRAZENECA sous la forme de comprimés dosés à 2,5 mg. Il existe deux formes galéniques disponibles : les comprimés pelliculés, **Zomig®**, et les comprimés orodispersibles, **Zomigoro®**.

Ce médicament appartient à la liste 1 des spécialités pharmaceutiques, il ne peut donc être obtenu que sur prescription médicale. Il est remboursé par la sécurité sociale à 65%.

NP-CSP	Présentation	Prix public
347 344.3	2,5 mg – boîte de 2	11,62 €
344 539.8	2,5 mg – boîte de 6	32,11 €
354 430.9	2,5 mg – boîte de 12	56,25 €

Tableau 9 : Les différentes commercialisations du Zomig®

NP-CSP	Présentation	Prix public
353 363.6	2,5 mg – boîte de 2	11,62 €
353 364.2	2,5 mg – boîte de 6	32,11 €
353 366.5	2,5 mg – boîte de 12	56,25 €

Tableau 10 : Les différentes commercialisations du Zomigoro®

IV- LE NARATRIPTAN

1°) Structure et dénomination

Chlorhydrate de 2-[3(1-méthyl-pipéridine-4yl)-1H-indol-5yl] éthane sulfonique acide méthylamide

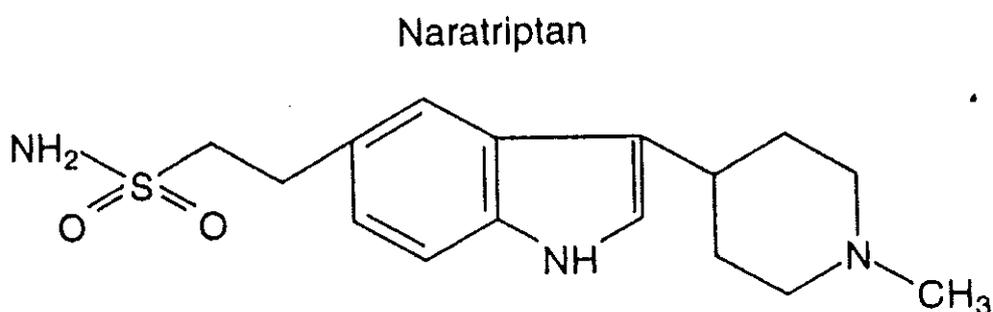


Figure 16 : Structure chimique du Naratriptan

2°) Relation structure/activité

Le Naratriptan est un agoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques vasculaires. Sa structure moléculaire est similaire à celle de la sérotonine avec la présence notamment d'un noyau indole.

Il active sélectivement les récepteurs 5-HT_{1B/1D} responsables de la vasoconstriction des vaisseaux sanguins au niveau cérébral et de la dure-mère. Les récepteurs 5-HT_{1B} sont situés au niveau post-synaptique sur les vaisseaux sanguins et sont les médiateurs de la constriction des vaisseaux sanguins intracrâniens. Les récepteurs 5-HT_{1D} sont situés au niveau pré-synaptique et prédominent sur le tissu nerveux. Ils sont vecteurs de l'inhibition de l'inflammation neurogène.

3°) Propriétés pharmacologiques

a) Agonistes des récepteurs sérotoninergiques

Le Naratriptan est doté d'une forte affinité pour les récepteurs humains clonés 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} avec des valeurs de pK_i respectivement de 8,7 et de 8,3. Ces valeurs sont approximativement 6 et 3 fois plus fortes que celles retrouvées pour le Sumatriptan. Il provoque chez l'animal, une vasoconstriction sélective de la circulation artérielle carotidienne qui irrigue les tissus extra et intracrâniens, notamment les méninges [14].

A la différence de composés tels que l'ergotamine, le Naratriptan a très peu ou pas d'affinité pour les autres sous types de récepteurs sérotoninergiques (5-HT₂ et 5-HT₃ situés sur les vaisseaux sanguins périphériques et du tractus digestif), à l'exception d'une affinité non négligeable pour les récepteurs 5-HT_{1F}.

Par ailleurs, il a peu ou pas d'affinité pour de nombreux récepteurs non sérotoninergiques, en particulier les α et β -adrénergiques, les récepteurs dopaminergiques, ceux à la neurokinine NK₁ et ceux aux opiacés.

b) Effets cardiovasculaires

Le Naratriptan génère des contractions dose-dépendantes de préparations d'anneaux isolés d'artères basillaires et médiocérébrales de chien. Cet effet est dû à la stimulation des récepteurs 5-HT₁, ces contractions étant bloquées par un antagoniste non sélectif des récepteurs 5-HT₁, mais pas par un antagoniste 5-HT₂. La puissance du Naratriptan est jugée similaire à celle de la sérotonine et 3 fois plus grande que celle du Sumatriptan [14].

Le Naratriptan induit de faibles contractions des artères coronaires humaines isolées. Bien que le Naratriptan soit approximativement 4 fois plus puissant que le Sumatriptan dans ce modèle expérimental, la différence entre les contractions maximales pour chacun des 2 produits n'est pas statistiquement significative [14].

Ces données indiquent que le Naratriptan est un agoniste puissant et sélectif des récepteurs 5-HT₁ vasoconstricteurs au niveau des artères crâniennes.

Des études *in vitro* permettent également d'évaluer les effets physiologiques du Naratriptan sur le débit sanguin cérébral carotidien.

Chez le chien anesthésié, le Naratriptan (1 à 300 µg/kg) induit une augmentation de la résistance vasculaire carotidienne, dose-dépendante et prolongée (plus 92% pour la dose de 300 µg/kg). Cette augmentation est associée à une diminution dose-dépendante du débit sanguin carotidien (moins 44% pour la même dose). Il n'a pas été retrouvé de modification de la pression artérielle, ceci suggérant que comme le Sumatriptan, le Naratriptan induit une vasoconstriction sélective du lit vasculaire carotidien. Le Naratriptan s'avère dans ce modèle 2 fois plus puissant que le Sumatriptan [14].

L'administration de 1,5 mg de Naratriptan par voie sous-cutanée à 10 patients supposés présenter des troubles coronariens, n'a pas montré de modification du diamètre coronarien lors de l'angiographie pratiquée à visée diagnostique [96].

Le Naratriptan, n'a pas modifié de façon significative la fréquence cardiaque ou la morphologie de l'électrocardiogramme des sujets sains ou patients ayant participé aux études cliniques (volontaires sains, patients migraineux ou patients coronariens) [96]. Cependant, chez le chien anesthésié, le Naratriptan a induit une bradycardie dose-dépendante avec une réduction maximale de 26 battements par minute à la dose de 300 µg/kg [14].

Toutes ces données indiquent que le Naratriptan entraîne une vasoconstriction sélective de la circulation carotidienne. En effet, on n'observe aucune action au niveau des autres lits artériels. Comme pour le Sumatriptan, la vasoconstriction est circonscrite au système carotidien.

c) Effets neuronaux

La stimulation électrique du ganglion trijumeau est un modèle pour l'étude de la migraine, reproduisant l'inflammation neurogène survenant lors de la crise de migraine. On observe alors une extravasation des protéines plasmatiques à partir des vaisseaux sanguins de la dure-mère. L'inhibition de l'activation trigéminal se traduit par une réduction de cet exsudat.

A la dose de 10 µg/kg, le Naratriptan a fortement inhibé l'extravasation des protéines plasmatiques de la dure-mère induite par la stimulation électrique du ganglion trigéminé de rats anesthésiés, et ce de façon comparable au Sumatriptan. Par contre, il n'a pas d'effet sur l'exsudation protéique neurogène au niveau des tissus extra-crâniens (lèvres, paupières, conjonctives) [14].

Il est admis que les cellules du noyau du trijumeau au niveau du tronc cérébral représentent une cible potentielle pour les agonistes 5-HT₁ utilisés pour traiter la crise de migraine. La stimulation électrique du ganglion sagittal supérieur chez le chat anesthésié entraîne l'activation des neurones situés dans la partie caudale du noyau du trijumeau [49].

L'administration intraveineuse de Naratriptan (30 à 100 µg/kg) induit une inhibition des décharges des neurones du complexe trigéminé caudal. Cette action est abolie par le GR127935, antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B/1D}. L'action centrale du Naratriptan s'exerce donc aussi par l'intermédiaire de ce type de récepteur. Ainsi, en plus de son action périphérique, le Naratriptan a une action antimigraineuse centrale. Ceci est sans doute dû à sa plus grande lipophile par rapport au Sumatriptan.

d) Autres effets

Dans les divers tests antinociceptifs, réalisés chez l'animal, le Naratriptan n'a pas montré d'action analgésique centrale même à des doses très élevées et quel que soit le mode d'administration [14].

Le Naratriptan traversant la barrière hémato-méningée, ses effets sur les fonctions centrales ont été étudiés au cours de nombreux travaux. De faibles réductions des taux

sériques de cortisol, de prolactine et d'hormone de croissance ont été induites après l'administration unique ou répétée de Naratriptan chez la femme volontaire saine. Ces modifications neuroendocriniennes sont faibles et comprises dans l'intervalle des variations nycthémerales normales. Le Naratriptan ne présente donc pas d'effet neuroendocrinien significatif.

Les effets du Naratriptan sur les fonctions psychomotrices ont été évalués chez 16 femmes volontaires saines après une prise orale unique de 5 mg : les fonctions centrales ne sont pas perturbées.

En revanche, l'administration d'une dose de 10 mg entraîne une sédation avec baisse de la vigilance, une décélération des mouvements de la saccade oculaire, un allongement des temps de réaction lors de différentes épreuves psychomotrices et une altération du traitement des informations visuelles. Ces modifications sont nettement inférieures à celles signalées avec le lorazépam (Témesta®). L'analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique de ces données a montré que les effets sont proportionnels à la dose administrée.

e) Mécanisme d'action

Le Naratriptan est un agoniste sérotoninergique hautement sélectif des récepteurs 5-HT_{1B/1D}. Ils sont localisés sur les cellules endothéliales des artérioles, au niveau des terminaisons nerveuses afférentes aux shunts artérioveineux intracrâniens et au niveau pré-jonctionnel sur les fibres afférentes nociceptives vasculaires.

La stimulation de ces récepteurs 5-HT_{1B/1D} à ce niveau empêche la libération des neuropeptides vasoactifs à partir des fibres nociceptives. De plus, le Naratriptan inhibe l'activité du nerf trijumeau. Ces deux effets expliquent l'action périphérique et centrale du Naratriptan. Il agit sur la céphalée mais aussi sur les symptômes associés : nausées, photophobie et phonophobie.

4°) Propriétés pharmacocinétiques

a) Absorption, concentration plasmatique et biodisponibilité

Après administration orale de Naratriptan, l'absorption digestive est rapide chez le sujet sain. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte assez rapidement avec un T_{max} de 2 à 3 heures quelle que soit la dose administrée.

La C_{max} est de 8,3 $\mu\text{g/l}$ chez la femme et de 5,4 $\mu\text{g/l}$ chez l'homme. Elle est proportionnelle à la dose administrée.

La biodisponibilité orale est de 74% chez la femme et de 63% chez l'homme. Dans la pratique clinique, cette différence pharmacocinétique ne justifie pas d'ajustement des doses en fonction du sexe [47].

b) Distribution

Le Naratriptan est largement distribué, son volume de distribution est de 170 litres. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (29%) [28].

c) Métabolisme et élimination

La clairance plasmatique moyenne, après administration orale, est de 30,5 l/h chez les femmes et de 46,2 l/h chez les hommes. Après administration de 1,5 mg de Naratriptan par voie intraveineuse, les valeurs de la clairance plasmatique moyenne sont de 22,6 l/h chez les femmes et de 28,3 l/h chez les hommes. La valeur plus élevée de la clairance chez les hommes que chez les femmes peut expliquer la différence pour les valeurs de C_{max} .

Après administration orale ou intraveineuse, les valeurs moyennes de la clairance rénale sont similaires chez les hommes et chez les femmes, elles sont comprises entre 13,2 et

13,9 l/h. La clairance rénale représente 60% de la clairance systémique chez les femmes et 49% chez les hommes [28].

Le Naratriptan est métabolisé par différentes enzymes du système du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D, CYP2E1, CYP3A). De nombreux métabolites sont ainsi produits mais ne sont pas actifs. Plusieurs enzymes se partageant sa détoxification, le risque d'interactions médicamenteuses est faible.

Après administration orale de 5 mg de Naratriptan, la demi-vie d'élimination moyenne est voisine de 6 heures, avec des valeurs identiques chez les hommes et chez les femmes. Cette demi-vie d'élimination élevée lui confère une durée d'action prolongée sur le soulagement de la céphalée.

L'élimination du Naratriptan est majoritairement rénale, 50% de la dose est retrouvée sous forme inchangée et 30% sous forme de métabolites inactifs. Les 20% restants sont éliminés dans les fécès sous forme inchangée.

d) Influence de l'insuffisance rénale et hépatique

Dans une étude d'administration unique, comparativement aux valeurs retrouvées chez les sujets sains, chez les insuffisants rénaux, dont la clairance de la créatinine est comprise entre 18 et 115 ml/min, la clairance du Naratriptan est diminuée d'environ 50% et la demi-vie d'élimination augmentée, passant de 6 à 11 heures.

La dose de 2,5 mg de Naratriptan pour une période de 24 heures ne doit donc pas être dépassée chez le patient insuffisant rénal léger ou modéré. Par contre, l'utilisation du Naratriptan chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance rénale < 15 ml/min) doit être contre-indiquée [46].

Les effets de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du Naratriptan ont été évalués pour une dose orale de 2,5 mg chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport à un groupe témoin. Les valeurs de C_{max} étaient comparables. Les valeurs de l'aire sous la courbe étaient augmentées à 108,4 $\mu\text{g/l.h}$ dans le groupe des patients insuffisants hépatiques, pour 77,2 $\mu\text{g/l.h}$ chez les sujets sains, ceci

représentant une augmentation de 48%. La demi-vie d'élimination moyenne était augmentée de 7,3 à 10,2 heures (+48%) et la clairance totale moyenne réduite de 32,4 à 23 l/h (-33%).

La dose maximale journalière chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée est de un comprimé à 2,5 mg. L'utilisation du Naratriptan est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère [27].

e) Influence de l'âge et du sexe

Les différences de certains paramètres pharmacocinétiques observées selon le sexe sont négligeables en pratique car elles n'entraînent pas de conséquence clinique. Elles peuvent être attribuées aux différences de poids entre les deux sexes ainsi qu'à la différence de clairance systémique due à une métabolisation plus active chez l'homme.

La clairance du Naratriptan est réduite (moins 32%) ainsi que son volume de distribution (moins 22%) après une administration concomitante de contraceptifs oraux chez la femme. Ces modifications entraînent une majoration de l'exposition sans que cela ait d'effet clinique en termes d'efficacité et de tolérance. Par conséquent, un ajustement de la dose en fonction du sexe n'est pas nécessaire.

La sécurité et l'efficacité du Naratriptan chez les personnes âgées de plus de 65 ans ainsi que chez les enfants et les adolescents n'ont pas été étudiées. Par prudence, son utilisation est donc déconseillée avant 18 ans et après 65 ans.

f) Influence de l'alimentation

L'administration préalable d'alcool n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du Naratriptan. Seule une légère diminution de la C_{max} a été notée mais elle a été considérée comme non significative.

Les études cliniques n'ont pas montré d'interactions avec l'alimentation. Le Naratriptan peut donc être pris à n'importe quel moment par rapport à un repas.

5°) Efficacité thérapeutique

L'efficacité du Naratriptan dans le traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura, chez l'adulte, a été évaluée dans plusieurs études cliniques contrôlées, deux d'entre elles comprenaient une comparaison au Sumatriptan. Le Naratriptan a été administré à dose unique par voie orale.

En règle générale, le critère principal d'évaluation était le soulagement de la céphalée (diminution de l'intensité, de sévère à modérée avant traitement, à légère à nulle) dans les 4 heures suivant l'administration. L'amélioration des scores de gêne fonctionnelle, l'efficacité globale sur 24 heures, l'absence de symptômes associés et la récurrence des céphalées (réapparition d'une céphalée sévère à modérée dans les 4 à 24 heures suivant un soulagement initial) ont par ailleurs été évaluées dans certaines études.

Dans une étude de recherche de la dose efficace réalisée en double aveugle chez 613 patients, l'administration de 2,5 mg de Naratriptan était suivie du soulagement de la céphalée chez 60% des 127 patients ayant reçu le Naratriptan et chez 34% des 122 patients ayant reçu le placebo, dans les 4 heures suivant l'administration. La différence était statistiquement significative.

De même, l'amélioration du score de gêne fonctionnelle à 4 heures était constatée chez un nombre plus important de patients dans le groupe Naratriptan que dans le groupe placebo [48].

Dans une autre étude croisée en double aveugle, le soulagement de la céphalée était obtenu dans les 4 heures suivant l'administration de 2,5 mg de Naratriptan par 68% des patients et pour 33% des patients ayant reçu le placebo. Un nombre significativement plus important de patients présentait un soulagement de leur céphalée 8,12 et 24 heures après administration de 2,5 mg de Naratriptan que de placebo.

Les effets du Naratriptan sont apparus 30 minutes après administration orale. La dose de 2,5 mg s'est avérée significativement plus efficace que le placebo dans la disparition de la phonophobie et dans l'amélioration du score de gêne fonctionnelle dans les 30 minutes suivant l'administration ainsi que dans le soulagement de la céphalée et l'absence de photophobie dans les 60 minutes suivant l'administration [63].

Dans une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, réalisée en double-aveugle Naratriptan versus placebo et Sumatriptan 100 mg, et incluant 643 patients, les céphalées ont été soulagées chez 63% des patients ayant reçu 2,5 mg de Naratriptan, chez 39% de ceux ayant reçu le placebo et chez 80% de ceux ayant reçu 100 mg de Sumatriptan.

Dans les 24 heures suivant l'administration, le taux global de succès thérapeutique était plus important dans le groupe de patients ayant reçu le Naratriptan que dans celui ayant reçu le Sumatriptan [16].

Le Naratriptan et le Sumatriptan ont été comparés dans une autre étude croisée, en double-aveugle par Göbel *et al.*[32]. Les patients, avec des antécédents de récurrences fréquentes, étaient tirés au sort de façon à recevoir soit 2,5 mg de Naratriptan, soit 100 mg de Sumatriptan lors de la première crise et recevaient le traitement alterné lors de la seconde crise. La récurrence des céphalées a été observée chez un nombre plus faible de patients dans le groupe ayant reçu 2,5 mg de Naratriptan (45%), que dans le groupe de patients ayant reçu 100 mg de Sumatriptan (57%).

Dans l'étude de Dalhöf *et al.* [16], l'incidence des récurrences a été comparée chez des patients recevant 2,5 mg de Naratriptan ou 100 mg de Sumatriptan. Dans les 24 heures suivant l'administration, le taux de récurrence a été plus élevé dans le groupe de patients ayant reçu 100 mg de Sumatriptan (44%) que dans le groupe de patients ayant reçu le Naratriptan (17%). Ces résultats confirment donc ceux obtenus par Göbel *et al.*.

Dans une étude comparative versus placebo, la céphalée est réapparue chez 28% des patients ayant reçu 2,5 mg de Naratriptan et chez 38% de ceux ayant reçu le placebo [48].

Dans une étude réalisée sur 6 mois, en ouvert, chez 451 patients recevant 2,5 mg de Naratriptan lors de phases céphalalgiques de crise de migraine, le soulagement a été obtenu dans 66% des cas en moyenne au cours des 3 premiers mois de traitement et d'observation, et dans 70% des cas du 4^{ème} au 6^{ème} mois de traitement et d'observation. Ces résultats confirment le maintien et l'efficacité du Naratriptan au cours de traitements répétés [6].

En conclusion, on peut dire que la dose de 2,5 mg de Naratriptan présente le meilleur rapport efficacité/tolérance. Le Naratriptan est efficace quel que soit le moment de la prise au cours de la céphalée, et après la fin de l'aura, même si la céphalée est installée depuis longtemps.

L'effet thérapeutique, c'est à dire le soulagement de la céphalée, débute dès la première heure. Deux heures après la prise, 40 à 52% des patients sont soulagés. Ce taux continue d'augmenter pour atteindre une efficacité maximale à 4 heures, de 60 à 76% de patients soulagés.

Le Naratriptan 2,5 mg présente une efficacité globale sur 24 heures comparable à celle du Sumatriptan 100 mg : c'est à dire le soulagement de la céphalée à 4 heures, avec persistance de ce soulagement sur 24 heures en l'absence d'apparition de récurrence et de prise de traitement de secours ou de 2^{ème} dose.

Le Naratriptan soulage aussi bien la céphalée que les symptômes associés (nausées, photophobie, phonophobie) et permet donc une reprise rapide d'activités normales.

Avec le Naratriptan, l'incidence des récurrences est plus faible par comparaison à la fréquence mesurée lors d'un traitement par Sumatriptan 100 mg.

La réponse des patients, reproductibilité et maintien de l'efficacité, est équivalente lors du traitement de plusieurs crises successives. L'efficacité du Naratriptan se maintient à long terme sur 12 mois. Il n'a pas été observé d'épuisement de l'effet thérapeutique.

L'efficacité du Naratriptan n'est pas non plus affectée par la prise concomitante d'autres thérapeutiques comme les β -bloquants (antimigraineux prophylactiques), les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

6°) Tolérance

De nombreuses études ont été réalisées avec le Naratriptan pour évaluer sa tolérance, d'abord chez des sujets volontaires sains, puis chez des patients migraineux, soit au total sur près de 4500 patients.

a) Effets indésirables généraux

Dans les études comparatives réalisées, aucune différence notable dans l'incidence globale des effets indésirables n'a été observée après administration de Naratriptan ou de placebo (environ 30%). Les événements rapportés étaient en général d'intensité légère, incluant nausées, vomissements, étourdissements et somnolence [16,48,63].

Il a également été recensé des événements indésirables, reconnus comme caractéristiques de la classe des agonistes des récepteurs 5 HT₁, à savoir : des sensations de chaleur, lourdeur, pression ou picotements dans différentes parties du corps.

L'incidence des effets indésirables était plus élevée dans les groupes de patients ayant reçu 100 mg de Sumatriptan (33%) que dans les groupes ayant reçu 2,5 mg de Naratriptan. Cette différence était largement expliquée par le plus grand pourcentage de patients ayant présenté une sensation d'oppression dans le groupe du Sumatriptan que dans le groupe du Naratriptan (7% contre 1%) [32].

L'incidence et la nature des effets indésirables n'ont pas été modifiées par une deuxième prise de Naratriptan en cas de récurrence de la céphalée.

L'incidence des effets indésirables semble décroître au cours de l'utilisation du Naratriptan. Dans une étude réalisée sur 6 mois d'utilisation, l'incidence des effets indésirables était de 41% au cours des 3 premiers mois et tombait à 28% au cours des 3 mois suivants [6].

b) Effets cardiovasculaires

La mesure de la pression artérielle a fait l'objet d'une attention particulière chez les groupes de patients migraineux normo-tendus et chez les patients migraineux avec une hypertension artérielle contrôlée. L'analyse des données a montré que l'élévation maximale moyenne de la pression systolique et diastolique, après un comprimé de Naratriptan à 2,5 mg, était respectivement inférieure à 5 mm de mercure et inférieure à 3 mm de mercure.

L'utilisation du Naratriptan est donc contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle modérée ou sévère et en cas d'hypertension artérielle bénigne et non contrôlée.

L'incidence et le type d'anomalie électrographique ont été similaires avec le Naratriptan et le placebo. Il est à noter que les patients potentiellement à risque n'ont pas été inclus dans les études cliniques.

En conclusion, le Naratriptan ne doit pas être donné aux patients chez lesquels une pathologie cardiaque latente est probable sans avoir préalablement effectué un bilan à la recherche d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente. Il s'agit entre autres, des femmes ménopausées, des hommes de plus de 40 ans et des patients présentant des facteurs de risque de pathologie coronarienne, y compris les gros fumeurs ou les patients utilisant des thérapies de substitution à base de nicotine [70].

c) Contre-indications

L'association aux dérivés ergotés (ergotamine, dihydro-ergotamine, méthysergide) et aux autres triptans est contre-indiquée en raison d'un risque accru de vasoconstriction artérielle par accumulation des effets vasoconstricteurs.

Le Naratriptan ne doit pas être utilisé en cas de pathologie vasculaire périphérique, d'antécédents d'infarctus du myocarde, de pathologie cardiaque ischémique, de vasospasme coronarien, d'angor de Prinzmetal, chez les patients présentant des symptômes de pathologie cardiaque ischémique ou des signes compatibles avec une telle affection.

Il ne doit pas non plus être utilisé en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, d'hypertension artérielle modérée ou sévère, d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance hépatique sévère [70].

Enfin, le Naratriptan est contre-indiqué chez l'adulte de plus de 65 ans et chez l'enfant de moins de 18 ans.

d) Interactions médicamenteuses

Les études cliniques n'ont pas montré d'interactions avec l'alcool, la nourriture, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les β -bloquants.

Malgré une diminution de 30% de la clairance totale du Naratriptan, il est possible de l'associer aux contraceptifs oraux.

Du fait de sa forte sécrétion rénale active (6%), la possibilité pour le Naratriptan d'inhiber la sécrétion rénale d'autres médicaments doit être prise en compte.

e) Grossesse et allaitement

La sécurité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie. Les études expérimentales animales n'indiquent pas d'effets tératogènes directs. Cependant, des effets sur la viabilité de l'embryon et des retards de l'ossification du fœtus chez le lapin ont été observés. L'administration du Naratriptan ne sera donc envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur aux risques possibles pour le fœtus.

Par expérimentation animale, on a retrouvé dans le lait des traces de Naratriptan et de ses métabolites. Cependant, aucune étude n'a été conduite pour déterminer le taux de passage du Naratriptan dans le lait de la femme allaitante. Il est donc recommandé, afin de minimiser l'exposition du nouveau-né, d'éviter l'allaitement maternel dans les 24 heures après le traitement.

7°) Posologie et mode d'administration

Le comprimé de Naratriptan doit être pris aussi précocement que possible après le début de la crise de migraine, bien qu'il soit aussi efficace s'il est pris tardivement. Le Naratriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie. Le comprimé sera avalé entier avec un verre d'eau.

Chez l'adulte de 18 à 65 ans, la dose recommandée est de un comprimé à 2,5 mg. Si les symptômes de la migraine réapparaissent, après une amélioration initiale, un deuxième comprimé peut être pris, à condition de respecter un intervalle d'au moins 4 heures entre les 2 prises. La dose totale ne doit pas dépasser 2 comprimés à 2,5 mg par 24 heures.

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose de Naratriptan, une seconde dose ne doit pas être administrée lors de la même crise car aucun avantage n'a été démontré. Le Naratriptan pourra cependant être utilisé pour les crises de migraine suivantes.

8°) Présentation à l'officine

Le Naratriptan est commercialisé par les laboratoires GLAXO SMITH KLINE depuis 1997.

Ce médicament appartient à la liste 1 des spécialités pharmaceutiques, il ne peut donc être délivré que sur présentation d'une prescription médicale. Ce médicament est remboursé à 65% par la sécurité sociale.

Le Naratriptan est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 2,5 mg sous le nom de **Naramig®**.

Trois conditionnements sont actuellement disponibles à l'officine.

NP/CDE	Présentation	Prix public
343 940.0	2,5 mg – boîte de 2	11,05 €
343 942.3	2,5 mg – boîte de 6	30,54 €
346 422.0	2,5 mg – boîte de 12	56,25 €

Tableau 11 : Les différentes commercialisations du Naramig®

V- L'ELÉTRIPTAN

L'Elétriptan étant issu de recherches assez récentes, le nombre d'études publiées ou fournies par les laboratoires Pfizer sont encore peu nombreuses. Il est néanmoins possible d'avoir un aperçu des propriétés de ce nouveau produit [81].

1°) Structure

L'Elétriptan est un nouveau principe actif, agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D}.

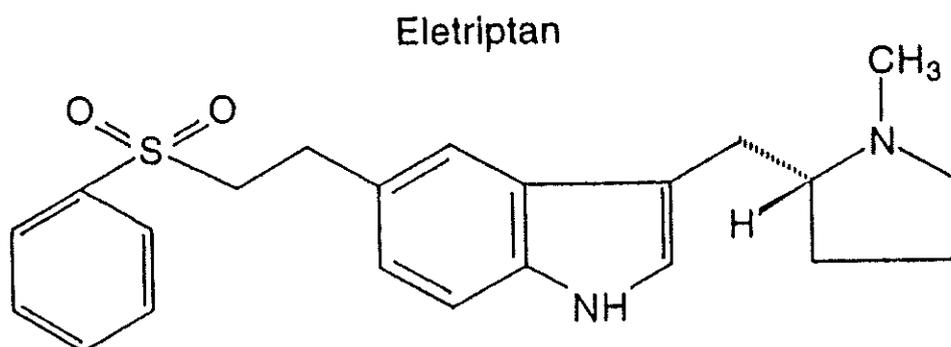


Figure 17 : Structure chimique de l'Elétriptan

2°) Propriétés pharmacologiques

L'Elétriptan est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires 5-HT_{1B} et des récepteurs 5-HT_{1D}. L'Elétriptan montre également une affinité importante pour les récepteurs 5-HT_{1F}, ce qui peut contribuer à son mécanisme d'action antimigraineux.

3°) Propriétés pharmacocinétiques

a) Absorption, concentration plasmatique et biodisponibilité

Après administration orale, l'Elétriptan est absorbé de manière rapide et importante par le tractus gastro-intestinal (au moins 81%).

La biodisponibilité orale absolue chez l'homme et chez la femme est d'environ 50%.

Le T_{max} moyen est de 1,5 heures après l'administration orale. Il a été démontré que la pharmacocinétique était linéaire aux doses thérapeutiques (20 à 80 mg).

Après une administration orale pendant une crise de migraine, une réduction d'environ 30% de l'ASC a été observée et le T_{max} a été prolongé jusqu'à 2,8 heures.

Après des doses répétées (20 mg trois fois par jour) pendant 5 à 7 jours, la pharmacocinétique de l'Elétriptan est restée linéaire et l'accumulation était prévisible. Lors d'administrations multiples de doses plus importantes (40 mg trois fois par jour et 80 mg deux fois par jour), l'accumulation d'Elétriptan sur 7 jours a été supérieure aux prévisions (d'environ 40%).

b) Distribution

Le volume de distribution de l'Elétriptan après une administration intraveineuse est de 138 litres, indiquant une distribution dans les tissus.

L'Elétriptan n'est que modérément lié aux protéines plasmatiques (environ 85%).

c) Métabolisme et élimination

Les études *in vitro* indiquent que l'Elétriptan est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome hépatique P450. Ce résultat est confirmé par des

augmentations de concentrations plasmatiques de l'Elétriptan suite à l'administration concomitante d'érythromycine et de kétoconazole, connus pour être des inhibiteurs sélectifs et puissants de l'isoenzyme CYP3A4. Des études in vitro montrent également une légère participation de l'isoenzyme CYP2D6.

Il existe deux métabolites circulants majeurs identifiés, contribuant significativement à la radioactivité plasmatique après l'administration d'Elétriptan marqué au carbone 14.

Le métabolite formé par N-oxydation n'a montré aucune activité dans les modèles animaux in vitro.

Il est démontré que le métabolite formé par N-déméthylation a une activité similaire à l'Elétriptan dans des modèles animaux in vitro.

Une troisième zone de radioactivité dans le plasma n'a pas formellement été identifiée, mais il est très probable qu'il s'agisse d'un mélange de métabolites hydroxylés, qui ont été également observés excrétés dans l'urine et les fécès.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif N-déméthylé n'atteignent que 10 à 20% de celles de la substance mère, et elles ne devraient pas contribuer significativement à l'action thérapeutique de l'Elétriptan.

La clairance plasmatique totale moyenne de l'Elétriptan après une administration intraveineuse est de 36 l/h, avec une demi-vie plasmatique résultante d'environ 4 heures.

La clairance rénale moyenne après administration orale est d'environ 3,9 l/h. La clairance non rénale représente 90% de la clairance totale, indiquant que l'Elétriptan est éliminé principalement par métabolisme.

d) Influence de l'insuffisance rénale et hépatique

Les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 61 à 89 ml/min), modérée (31 à 60 ml/min) ou sévère (< 30 ml/min) n'ont pas montré d'altérations statistiquement significatives des propriétés pharmacocinétiques de l'Elétriptan ou de la

liaison aux protéines plasmatiques. Des augmentations de la tension artérielle ont cependant été observées dans ce groupe.

Les sujets souffrant d'insuffisance hépatique ont montré une augmentation statistiquement significative de l'ASC (34%) et de la demi-vie. Il a également été observé une légère augmentation de la C_{\max} (18%).

e) Influence de l'âge et du sexe

Une méta-analyse des différentes études de pharmacologie clinique et une analyse pharmacocinétique par populations des données des essais cliniques indiquent que le sexe n'a pas d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de l'Elétriptan.

Bien que statistiquement non significative, une légère réduction de la clairance (16%), associée à une augmentation de la demi-vie (de 4,4 à 5,7 heures) est observée chez les personnes âgées (65 à 93 ans) par rapport aux adultes plus jeunes.

Chez des adolescents migraineux de 12 à 17 ans, la pharmacocinétique de l'Elétriptan, mesurée entre les crises, était similaire à celle observée chez des adultes sains.

Chez les enfants de 6 à 11 ans, la clairance de l'Elétriptan n'est pas modifiée par rapport à l'adolescent. Cependant, le volume de distribution est plus faible chez l'enfant ce qui entraîne des concentrations plasmatiques plus élevées que celles prévisibles, après administration d'une dose similaire chez l'adulte.

f) Influence de l'alimentation

L'ASC et la C_{\max} de l'Elétriptan ont augmenté d'environ 20 à 30% lors d'une administration orale au cours d'un repas riche en graisses.

4°) Efficacité thérapeutique

L'efficacité de l'Elétriptan dans le traitement des crises de migraine a été évaluée au cours de 10 essais contrôlés par placebo, ayant porté sur 4000 patients ayant reçu l'Elétriptan à des posologies allant de 20 à 80 mg.

Le soulagement de la céphalée se produit dans un délai de 30 minutes suivant l'administration orale. Les taux de réponse (réduction de l'intensité de la douleur migraineuse modérée ou sévère à une douleur légère ou à une absence de douleur) deux heures après l'administration ont été :

- de 59 à 77% pour la posologie de 80 mg
- de 54 à 65% pour la posologie de 40 mg
- de 47 à 54% pour la posologie de 20 mg
- de 19 à 40% pour le placebo.

L'Elétriptan s'est avéré également efficace dans le traitement des symptômes associés à la migraine, tels que nausées, vomissements, photophobie et phonophobie.

L'Elétriptan est également efficace dans le traitement de la migraine cataméniale.

Dans une étude pharmacocinétique, non contrôlée versus placebo, portant sur des patients souffrant d'insuffisance rénale, des élévations plus importantes de la tension artérielle ont été enregistrées après une dose de 80 mg d'Elétriptan par rapport à des volontaires sains. Ces effets ne peuvent être expliqués par aucun changement pharmacocinétique mais pourraient correspondre à une réponse pharmacodynamique spécifique à l'Elétriptan, chez les patients insuffisants rénaux.

L'efficacité de l'Elétriptan a également été comparée dans diverses études à celle des autres triptans. Ces données ont été publiées par les laboratoires Pfizer.

**a. Essai Elétriptan 40 et 80 mg versus Sumatriptan 50 et 100 mg
(n=774)**

	Elétriptan 40 mg	Elétriptan 80 mg	Sumatriptan 50 mg	Sumatriptan 100 mg	Placebo
Soulagement à 1 heure	30%	37%	24%	27%	12%
Soulagement à 2 heures	64%	67%	50%	53%	31%
Disparition de la douleur à 2 heures	31%	37%	19%	18%	4%
Récurrence	19%	16%	26%	27%	25%
EI d'intensité sévère liés au traitement	5	11	4	7	2

EI = Effet indésirable

Tableau 12 : Résumé de l'essai Elétriptan versus Sumatriptan

Le gain thérapeutique de l'Elétriptan 40 mg par rapport au Sumatriptan 50 mg sur la disparition de la douleur à 2 heures est de 12 points dans cette étude.

La dose de 80 mg d'Elétriptan apparaît plus efficace que le Sumatriptan à la dose de 100 mg mais les effets secondaires sont significativement plus importants dans le groupe Elétriptan 80 mg que dans celui du Sumatriptan 100 mg (38,6% versus 26,5%). Cette posologie n'est donc pas la posologie recommandée en première intention.

Le profil des effets indésirables est celui des autres triptans. Les effets les plus fréquents sont :

- généraux : asthénie, douleurs thoraciques
- digestifs : nausées, vomissements et bouche sèche
- neurologiques : vertiges, somnolence et paresthésies

L'incidence globale des effets indésirables liés à l'Elériptan 40 mg a été plus importante par rapport au Sumatriptan 50 mg. Cependant aucun effet indésirable grave n'a été signalé.

Le nombre d'arrêts de traitement liés au produit était de 4 dans le groupe Elériptan 40mg, de 8 dans le groupe Elériptan 80 mg et de 2 dans chacun des groupes Sumatriptan 50 mg, 100 mg et placebo.

L'incidence globale des effets indésirables sous Elériptan est dose-dépendante (27,7% pour l'Elériptan 40 mg et 38,6% pour l'Elériptan 80 mg).

b. Essai Elétriptan 40 et 80 mg versus Zolmitriptan 2,5 mg (n=1587)

<u>Efficacité</u>	Elétriptan 40 mg	Elétriptan 80 mg	Zolmitriptan 2,5 mg	Placebo
Soulagement à 2 heures	64%	74%	60%	22%
Disparition à 2 heures	32%	44%	26%	6%
Récurrence	29%	33%	38%	52%
<u>Effets indésirables</u>				
Patients ayant présenté un EI	29,9%	42,4%	33,8%	39,6%
Patients ayant présenté un EI lié au traitement	16,9%	27,3%	16,5%	9%
Patients ayant présenté un EI d'intensité sévère	1,27%	6,56%	3,7%	2/144
Patients ayant présenté un EI d'intensité sévère lié au traitement	0,76%	4,08%	1,72%	1/144
Patients ayant présenté des douleurs thoraciques	9/392*	13/396	1/405	

* dont 2 sévères

Tableau 13 : Résumé de l'essai Elétriptan versus Zolmitriptan

Il n'y a pas de différence significative sur le soulagement ou la disparition de la douleur à 2 heures, ni sur la fréquence des effets indésirables entre l'Elétriptan 40 mg et le Zolmitriptan 2,5 mg.

Dans cette étude et à la dose la plus élevée (80 mg), les effets de l'Elériptan s'installent plus rapidement que pour le Zolmitriptan.

La différence d'efficacité sur le soulagement et la disparition de la douleur à 2 heures est significative pour l'Elériptan 80 mg par rapport au Zolmitriptan 2,5 mg mais les effets secondaires sont plus nombreux (27,3% versus 16,5%) y compris pour les douleurs thoraciques (13/196 douleurs thoraciques dont 3 sévères versus 1/405 d'intensité modérée).

L'Elériptan 40 mg est supérieur au Zolmitriptan 2,5 mg sur la récurrence.

c. Essai Elétriptan 40 mg versus Naratriptan 2,5 mg (n=478)

	Elétriptan 40 mg	Naratriptan 2,5 mg	Placebo
Soulagement à 2 heures	56%	42%	31%
Disparition de la douleur à 2 heures	35%	18%	19%
Récurrence	29%	26%	28%
Patients ayant présenté un EI lié au traitement	26%	16%	16%
Patients ayant présenté un EI sévère lié au traitement	5/192	0/199	2/92
Douleur thoracique liée au traitement	1/192	1/192	0

Tableau 14 : Résumé de l'essai Elétriptan versus Naratriptan

L'Elétriptan 40 mg apparaît significativement supérieur au Naratriptan 2,5 mg pour le soulagement de la douleur à 2 heures et la disparition de la céphalée à 2 heures avec un gain thérapeutique respectivement de 14 et 17 points.

Le taux de récurrence n'est pas différent entre les deux produits.

Les effets indésirables, y compris les effets indésirables d'intensité sévère, sont moins fréquents sous Naratriptan 2,5 mg que sous Elétriptan 40 mg (16% versus 26%).

5°) Tolérance

a) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'asthénie, la somnolence, des nausées et des vertiges.

Les études cliniques randomisées, utilisant des doses de 20, 40 et 80 mg d'Elériptan, ont montré que l'incidence des événements indésirables tendait à être dose-dépendante. Le tableau suivant, reprend tous les effets indésirables observés sous Elériptan considérés comme liés au traitement ou apparus en cours de traitement, et dont l'incidence était supérieure à celle observée sous placebo.

Certains de ces symptômes peuvent être attribués à la crise de migraine. Les effets secondaires courants signalés sous Elériptan sont typiques de ceux rapportés lors de l'administration d'agonistes sérotoninergiques.

Système	Fréquents (>1/100,<1/10)	Peu fréquents (>1/1000,<1/100)	Rares (>1/10000,<1/1000)
Manifestations générales	Asthénie, symptômes thoraciques, céphalées, douleurs abdominales et dorsales, frissons, sensation de constriction de la gorge	Malaise, œdème de la face	Choc
Cardiovasculaire	Sensation de chaleur ou bouffée vasomotrice, palpitation, tachycardie	Troubles vasculaires périphériques	Bradycardie
Gastro-intestinal	Nausées, sécheresse buccale	Diarrhée, anorexie, glossite	Constipation, oesophagite, œdème de la langue, éructation
Lymphatique			Lymphadénopathie
Métabolique et Nutritionnel		Soif et œdème périphérique	Bilirubinémie et augmentation de l'AST
Musculo-squelettique	Fatigabilité musculaire, myalgie	Arthralgie, arthrose et douleurs osseuses	Arthrite et myopathie
Système nerveux central	Somnolence, vertiges, fourmillements ou troubles de la sensibilité, sensation de striction ou de raideur, hypoesthésie	Tremblements, hyperesthésie, troubles de la pensée, agitation, confusion, ataxie, dépersonnalisation, euphorie, hypokinésie, troubles de l'élocution, dépression, stupeur	Labilité émotionnelle et contractions musculaires
Respiratoire	Pharyngite	Dyspnée, rhinite, troubles respiratoires, bâillements	Asthme, altération de la voix, infection du tractus respiratoire
Peau et annexes	Transpiration	Rash et prurit	Troubles cutanés et urticaire
Organes sensoriels		Vision anormale, douleurs auriculaires ou oculaires, photophobie, dysgueusie, acouphènes, troubles lacrymaux	Conjonctivite
Urogénital		Troubles urinaires	Mastodynie et ménorragie

Tableau 15 : Incidence des effets indésirables sous Elétriptan

b) Contre-indications

L'Elétriptan ne devra pas être utilisé en cas d'hypersensibilité connue à l'un des constituants du médicament.

L'administration concomitante d'ergotamine ou de dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) dans les 24 heures qui précèdent ou suivent la prise d'Elétriptan est formellement contre-indiquée ainsi que l'administration concomitante d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}. Il y aurait alors un risque accru de vasoconstriction artérielle par accumulation des effets vasoconstricteurs.

L'Elétriptan ne doit pas être utilisé en cas d'hypertension artérielle sévère ou d'hypertension artérielle légère non traitée, de maladie coronarienne avérée, de cardiopathie ischémique (angine de poitrine, antécédent d'infarctus), d'angor de Prinzmetal, également chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, de maladie vasculaire périphérique, ou chez ceux ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT).

Enfin, l'utilisation de l'Elétriptan est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère ou d'une insuffisance rénale sévère.

c) Interactions médicamenteuses

L'Elétriptan ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine et les inhibiteurs de la protéase (ritonavir, indinavir et nelfinavir). Il y aurait alors un allongement de la C_{max} et de la demi-vie de l'Elétriptan du à une augmentation de l'exposition au médicament.

Dans les principaux essais cliniques, aucune preuve d'interactions avec les β-bloquants, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou la flunarizine n'a été signalée. De plus, l'Elétriptan n'étant pas un substrat pour la monoamine oxydase, aucune interaction entre l'Elétriptan et les inhibiteurs de la monoamine oxydase n'est à prévoir.

d) Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'étant disponible, l'Elétriptan ne sera utilisé en cours de grossesse que s'il est clairement nécessaire. Cependant, les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet nocif au cours de la gestation.

L'Elétriptan est excrété dans le lait maternel. Après administration d'une dose unique de 80 mg à des femmes qui allaitent, on retrouve 0,02% de la dose dans le lait maternel. L'exposition du nourrisson peut alors être minimisée en évitant l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent le traitement.

6°) Posologie et mode d'administration

Le comprimé d'Elétriptan doit être pris aussi précocement que possible après le début d'une céphalée migraineuse, mais il est également efficace lorsqu'il est pris à un stade ultérieur.

Il n'a pas été démontré que le comprimé d'Elétriptan pris au cours de la phase d'aura prévient la crise de céphalée migraineuse. C'est pourquoi le comprimé d'Elétriptan ne sera pris qu'au cours de la phase céphalalgique de la crise de migraineuse.

Le comprimé ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Le comprimé doit être avalé entier avec un verre d'eau.

• Adulte (de 18 à 65 ans) :

La dose initiale recommandée est de 40 mg.

En cas de récurrence de la céphalée dans les 24 heures : si après soulagement de la crise initiale, la céphalée réapparaît, une prise supplémentaire de la même dose d'Elétriptan a démontré son efficacité dans le traitement de la récurrence.

Si une seconde dose est nécessaire, un délai minimal de 2 heures doit être respecté entre les deux prises.

En cas d'absence de réponse : si le patient n'est pas soulagé dans les 2 heures suivant la première prise d'Elétriptan, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise dans la mesure où les études cliniques n'ont pas démontré l'efficacité d'une seconde dose. Les essais cliniques ont démontré que les patients ne répondant pas au cours d'une crise sont néanmoins susceptibles de répondre au traitement pour les crises ultérieures.

Les patients qui n'obtiennent pas une efficacité satisfaisante avec une dose de 40 mg (par exemple : tolérance et absence de réponse au cours de 2 crises sur 3) peuvent être traités de manière efficace à une posologie de 80 mg au cours des crises ultérieures de migraine en prenant 2 comprimés à 40 mg. Une deuxième dose de 80 mg ne devra cependant pas être prise dans les 24 heures, la dose quotidienne ne devant pas excéder 80 mg.

• Patients âgés de plus de 65 ans :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'Elétriptan chez ces patients n'ont pas été évaluées de manière systématique en raison du faible pourcentage de ce type de personnes dans les essais cliniques. Par conséquent, l'utilisation de l'Elétriptan n'est pas recommandée.

• Adolescent (12 à 17 ans) et enfants (6 à 11 ans)

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'Elétriptan n'ont pas été établies dans cette population, son utilisation n'est par conséquent pas recommandée dans cette classe d'âge.

• Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Aucune donnée n'étant disponible avec l'Elétriptan chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'usage de ce médicament est contre-indiquée chez ce type de patients.

• Insuffisance rénale

Les effets de l'Elétriptan sur la tension artérielle étant amplifiés en cas d'insuffisance rénale, il est recommandé d'instaurer le traitement à une posologie initiale de 20 mg chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. La posologie quotidienne maximale ne devra pas dépasser 40 mg. L'Elétriptan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

7°) Présentation à l'officine

L'Elétriptan est commercialisé par les laboratoires PFIZER depuis mai 2002 sous le nom de **Relpax®**.

Ce médicament appartient à la liste 1 des spécialités pharmaceutiques, il ne peut donc être obtenu que sur présentation d'une prescription médicale. Ce médicament est remboursé à 65% par la sécurité sociale. L'Elétriptan est conditionné sous forme de comprimés pelliculés par boîte de 2 ou 6 unités, deux dosages sont disponibles : 20 et 40 mg.

N° CIP	Présentation	Prix public
357 859.6	20 mg – boîte de 2	10,53 €
357 861.0	20 mg – boîte de 6	29,03 €
357 866.2	40 mg – boîte de 2	10,53 €
357 868.5	40 mg – boîte de 6	29,03 €

Tableau 16 : Les différentes commercialisations du Relpax®

VI- PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Dans la foulée des triptans de seconde génération que sont le Zolmitriptan, le Naratriptan ou l'Elétriptan, d'autres agonistes 5-HT_{1B/1D} sont en développement dont certains sont en cours d'enregistrement.

La recherche sur ces nouveaux triptans est essentiellement axée sur la cinétique des molécules afin d'entraîner un soulagement plus rapide de la migraine et d'en limiter les effets secondaires.

Nous ne reviendrons pas sur le mécanisme d'action de ces produits ainsi que sur leurs propriétés pharmacologiques, ceci étant semblable aux autres triptans. Nous insisterons cependant sur leur pharmacocinétique ainsi que sur les différents essais disponibles pour chacun d'entre eux.

1°) Le Rizatriptan

Le Rizatriptan est un produit issu de la recherche des laboratoires MSD Chibret.

Sa dénomination chimique est :

(N,N-diméthyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]éthylamine).

Sa structure est proche de la sérotonine avec un noyau indole et c'est un agoniste sélectif de ses récepteurs 5-HT_{1B/1D}.

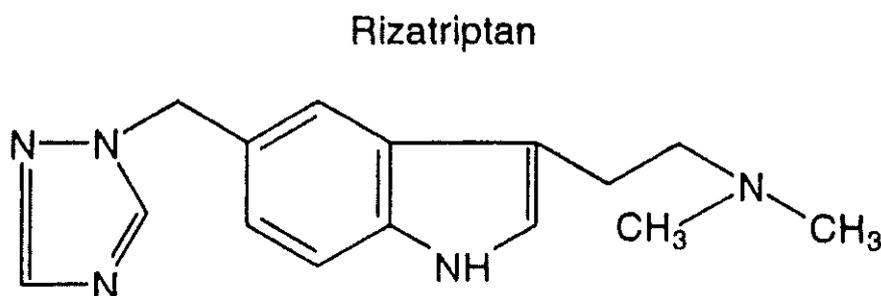


Figure 18 : Structure chimique du Rizatriptan

a) Propriétés pharmacocinétiques

Le Rizatriptan est rapidement absorbé avec un T_{max} moyen de 1,5 h.

Sa demi-vie est de 2 heures environ et sa biodisponibilité de 45%.

b) Efficacité thérapeutique

Elle a été testée dans une étude multicentrique en double aveugle contrôlée placebo [98]. Les patients évaluaient leur migraine avant la prise de médicament ainsi que toutes les 30 minutes pendant 2 heures.

Le commencement de l'effet a été ressenti 30 minutes après une dose de 10 mg. Au bout de 2 heures, le pourcentage de patients ressentant un soulagement de leur douleur est significativement plus élevé avec le Rizatriptan à 5 mg (62%) ou à 10 mg (71%) par rapport au groupe placebo (35%). Le soulagement complet est aussi plus important à 5 mg (33%) et 10 mg (42%) qu'avec le placebo (10%). Le taux de soulagement à 4 heures est de 70%.

Pour les patients ayant une rechute après un bénéfice initial, le soulagement suivant est obtenu dans 71% des cas avec du Rizatriptan 5 mg (placebo 54%) et dans 82% avec le Rizatriptan 10 mg (placebo 44%). Le soulagement complet du mal de tête récurrent a été obtenu dans 36% des cas avec le Rizatriptan 5 mg, 49% avec du Rizatriptan 10 mg et 15 % avec un placebo.

L'action du Rizatriptan est donc un peu plus rapide avec un raccourcissement du délai d'amélioration ou de disparition de la céphalée.

c) Tolérance

Les effets indésirables les plus courants ont été des vertiges, de la somnolence, de l'asthénie ou de la fatigue, avec des incidences faibles et des durées brèves. Il n'y a pas d'accroissement de leurs incidences après utilisation de plusieurs doses de Rizatriptan sur 24 heures. Aucun traitement n'a été interrompu du fait des effets indésirables [30].

Le Rizatriptan est contre indiqué chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique, en cas d'hypertension artérielle mal contrôlée et de syndrome de Raynaud. Sont également contre indiquées les associations avec : les dérivés ergotés en raison du risque accru de vasoconstriction, les autres triptans et les IMAO.

Le propranolol entraînant une élévation des taux plasmatiques de Rizatriptan, la dose utilisée ne devra pas dépasser 5 mg en cas d'association avec ce produit.

d) Dosage et administration

Le Rizatriptan est déjà commercialisé dans certains pays d'Europe sous le nom de **Maxalt®**. Il existe sous forme de comprimés enrobés et de lyophilisats dosés à 5 et à 10 mg, les comprimés à 5 mg seront utilisés en cas d'association au propranolol.

2°) L'Almotriptan

L'Almotriptan est un nouvel agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D}. Il est actuellement en développement au sein des laboratoires Almirall Prodesfarma pour le traitement de la crise de migraine avec ou sans aura. Son nom commercial devrait être **Almogran®**.

Sa dénomination chimique est :

3-[2-diméthylaminoéthyl]-5-[1-pyrrolidinylsulphonylméthyl]-1H-indole D,L hydrogen malate

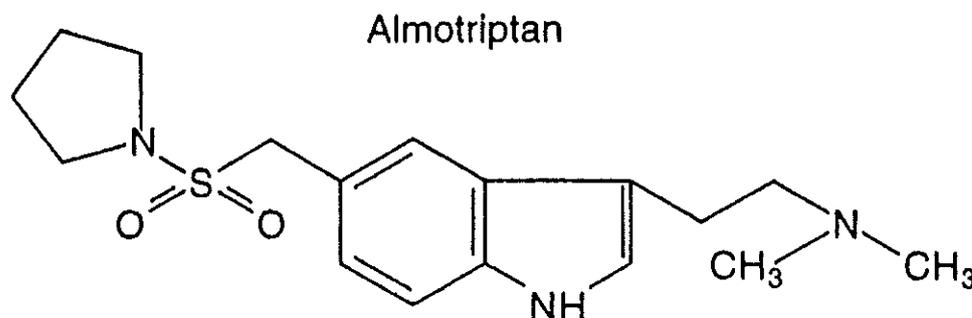


Figure 19 : Structure chimique de l'Almotriptan

a) Propriétés pharmacocinétiques

L'Almotriptan est rapidement absorbé avec un T_{max} compris entre 2 et 3 heures.

Sa biodisponibilité est de 80% et sa demi-vie de 3,5 heures.

Son absorption rapide et sa très forte biodisponibilité sont à l'origine de sa rapidité d'action.

b) Efficacité thérapeutique et tolérance

L'Almotriptan a été étudié par voie injectable, sous-cutanée et per os : en sous-cutané, une amélioration de la céphalée à 2 heures a été observée dans 97% des cas et une disparition dans 59% des cas contre, respectivement, 50 et 25% des cas avec le placebo [11].

Per os, une étude de recherche de doses à 6.25, 12.5 et 25 mg a été réalisée afin de déterminer laquelle était la plus adéquate [59]. Après administration de 12.5 mg d'Almotriptan, une amélioration de la céphalée a été notée dans 61% des cas contre 35% avec un placebo soit un gain de 26%. Avec une dose de 25 mg, la réponse a été de 63% contre 39% donc un gain de 24% et avec une prise de 6.25 mg le gain n'est plus que de 20%.

La dose de 12.5 mg apparaît donc comme la dose efficace et c'est celle qui a été choisie pour les études ultérieures ainsi que pour la future mise sur le marché.

Une autre étude plus récente a permis d'étudier la tolérance et l'efficacité de l'Almotriptan en cas de traitement par le médicament sur une longue période [75]. Les 762 patients inclus dans cette étude ont reçu une prise de 12.5 mg d'Almotriptan à chaque crise de migraine sur une période d'un an, cette prise pouvant être renouvelée en cas de soulagement initial.

Les résultats concernant l'efficacité du produit ont été très concluants : 2 heures après la prise de la dose initiale d'Almotriptan, 84,2% des patients ont noté une amélioration de leur céphalée et 58,2% des personnes ont constaté une disparition totale de leur migraine.

En ce qui concerne la tolérance, la majorité des effets indésirables (88,6%) n'ont été que légers et seulement 28,8% se sont révélés en relation avec le traitement. Deux patients parmi l'étude ont développé un effet indésirable grave : syncope et douleur de la poitrine mais

ils n'ont pas eu de séquelles. Les personnes ayant reçu 2 doses d'Almotriptan pour une même crise n'ont pas présenté plus d'effets indésirables.

3°) Le Frovatriptan

Le Frovatriptan est un nouveau triptan développé par les laboratoires Vanguard Medica. Il a obtenu l'accord de la FDA aux Etats-Unis où il est commercialisé sous le nom de **Miguard®** en attendant sa mise sur le marché en France dans les années à venir [26].

Sa structure chimique est proche de la sérotonine comme pour les autres triptans.

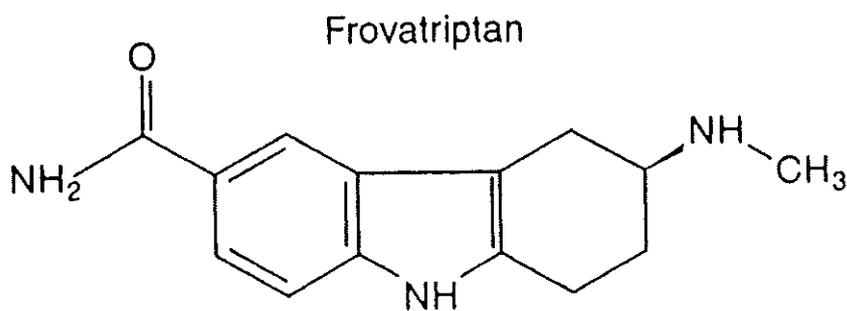


Figure 20 : Structure chimique du Frovatriptan

a) Propriétés pharmacocinétiques

Après absorption par voie orale de 2,5 mg de Frovatriptan, le T_{max} est compris entre 2 et 4 heures.

La biodisponibilité du produit est d'environ 30% et sa demi-vie est de 25 heures ce qui le distingue des autres triptans. Cet allongement de la demi-vie pourrait être en faveur d'un taux plus faible de récurrence dans les 24 heures suivant la première prise de Frovatriptan.

b) Efficacité thérapeutique

Basé sur seulement 2 études contre placebo, le gain thérapeutique moyen de l'utilisation du Frovatriptan est de 16% [34,86]. Sur 225 patients ayant été traités par 2,5 mg de Frovatriptan, 40% ont ressenti une amélioration de leur céphalée après 2 heures contre 24% des 214 personnes ayant reçu le placebo.

L'utilisation de doses plus importantes de Frovatriptan (40mg) n'a pas montré de meilleurs résultats, de même l'utilisation de doses inférieures à 2,5 mg n'apporte aucun bénéfice par rapport au placebo.

Enfin, dans ces études contre placebo, le taux de récurrence sous Frovatriptan (8 à 10%) s'est avéré très inférieur à ce qui était observé dans le groupe placebo.

4°) Autres molécules

Le développement de deux autres molécules a été stoppé : l'Avitriptan et l'Alniditan.

L'Avitriptan (BMS-180048) est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D} au même titre que les autres triptans. Malgré un gain thérapeutique moyen de 22% à la posologie de 75 mg par prise, son programme de recherche a été stoppé du fait de son hépatotoxicité [15].

L'Alniditan est une molécule agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D} issu de la recherche des laboratoires Jansen mais ce n'est pas un triptan. Les essais de ce composé en sous-cutané dans le soulagement de la douleur migraineuse ont été concluants avec un gain thérapeutique de 45%, mais les résultats sur la récurrence de la céphalée ne sont pas supérieurs au Sumatriptan donc son développement a été stoppé [33].

VII- LA PRESCRIPTION DES TRIPTANS

1°) Place des triptans dans la stratégie thérapeutique

La stratégie préconisée, dans le traitement de la crise migraineuse, se fait étape par étape en commençant par les antimigraineux non spécifiques, antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens, réservant les antimigraineux « spécifiques », dérivés de l'ergot de seigle et triptans aux formes qui résistent aux précédents.

Deux situations peuvent alors se présenter : quand la forme orale est applicable, que choisir entre ergotamine et triptans ? Et si la forme orale est impossible en raison des vomissements, comment choisir entre les formes parentérales de la dihydroergotamine et des triptans ?

Lorsque la forme orale est applicable, il a longtemps été d'usage de commencer par le tartrate d'ergotamine, cela pour des raisons économiques, mais de plus en plus on privilégie l'utilisation des triptans.

Quand les vomissements empêchent la prise orale, on discute alors la voie nasale ou injectable de DHE, ou encore le Sumatriptan en sous-cutané ou en spray nasal [90].

2°) Le bon usage des triptans dans le traitement de la crise migraineuse

Pour tous les auteurs, il est difficile de répondre à la question « quel triptan choisir ? », car la différence entre les taux d'efficacité des triptans n'est pas majeure.

En fait, comme toujours chez les migraineux, la décision se fera au cas par cas, et il est probable que chaque patient essaiera plusieurs triptans pour trouver celui qui lui convient le mieux en termes de rapport efficacité/tolérance.

Il importe alors au prescripteur d'informer son patient sur la maladie et sur les traitements afin que le choix du triptan soit le plus approprié.

a) Avant de prescrire

→ faire le diagnostic de migraine

Un interrogatoire soigneux permet au médecin de différencier la migraine des autres céphalées en utilisant les critères de l'International Headache Society. Par définition, l'examen clinique s'avère normal et tout examen complémentaire est inutile.

→ informer le patient

La migraine est une maladie qui se caractérise par sa chronicité. Il n'existe pas de médicament miracle assurant la guérison, mais des médicaments efficaces pour soulager les crises, voire un traitement de fond pour les espacer.

L'automédication est dangereuse, car elle peut entraîner une assuétude aux médicaments antalgiques. L'abus médicamenteux peut aller jusqu'à provoquer une « céphalée chronique quotidienne ».

→ éliminer les contre-indications formelles aux triptans

L'ensemble des affections cardiovasculaires et en particulier l'insuffisance coronarienne constitue des contre-indications formelles à l'utilisation des triptans.

Les triptans sont par ailleurs déconseillés après 65 ans et ils ont encore été peu étudiés chez les enfants.

b) La prescription médicamenteuse

→ pourquoi choisir un triptan ?

Ce sont des médicaments majeurs dans le traitement de la crise de migraine. Ils agissent par l'intermédiaire d'une vasoconstriction intracrânienne et/ou d'une diminution de l'inflammation neurogène.

Ils sont actifs sur la céphalée et sur les symptômes associés (nausées, vomissements, photophobie et phonophobie), mais ils sont inactifs sur l'aura.

→ **comment le prescrire ?**

Il sera habituellement prescrit en cas d'échec des antalgiques et des anti-inflammatoires. Il pourra éventuellement être prescrit dès la première consultation. En effet, la plupart des migraineux qui consultent ont déjà tenté, sans succès, de soulager leurs crises par des antalgiques simples.

Il peut être pris n'importe quand (même tardivement) au cours de la céphalée migraineuse, qu'il y ait eu ou non une aura préalable. Il garde la même efficacité.

Il peut être associé à un antalgique ou à un anti-inflammatoire, ce groupe de médicaments non vasoconstricteurs peut et doit être utilisé dès le début de la céphalée dans les crises sans aura et dès l'apparition des premiers symptômes neurologiques dans les crises avec aura.

Il est nécessaire de prévenir le migraineux des éventuels effets secondaires (30%). Ceux-ci sont mineurs, transitoires, et ne doivent en aucun cas inquiéter lorsqu'il s'agit de picotements et de sensations d'oppression thoracique chez un sujet non angoreux. Néanmoins, l'apparition d'une douleur constrictive doit conduire à pratiquer un bilan cardiaque.

→ **quelles erreurs éviter ?**

Un triptan ne doit jamais être associé à un autre antimigraineux vasoconstricteur comme les dérivés de l'ergot de seigle.

Un triptan ne doit jamais être pris en prévention de la crise.

Il n'y a aucun intérêt à le prendre pendant l'aura, car il n'empêche pas la survenue de la céphalée.

c) Surveillance et suivi du patient

Si la prise d'un triptan n'a pas soulagé la crise dans le délai prévu, il est inutile de la renouveler (sauf si des vomissements sont survenus peu après la prise d'un triptan par voie orale).

Si le soulagement a été insuffisant ou si la céphalée réapparaît dans les 24 heures (récurrence), il est licite de prendre une seconde prise qui sera très probablement efficace.

En cas d'échec d'un triptan per os dans le traitement de la crise, on tentera l'administration en spray nasal du Sumatriptan ou une substitution par un dérivé de l'ergot de seigle, à moins qu'il ait déjà été essayé avant la prescription de triptan. Si celui-ci se révèle inefficace, il pourra être nécessaire de recourir à un triptan injectable qui soulage 75% des crises en moins de 2 heures avec une disparition complète de la moitié de la céphalée dans les mêmes délais.

d) Choix du triptan

En ce qui concerne le choix d'un triptan par rapport à un autre, il faut tenir compte des essais antérieurs du patient. En l'absence de différence nette en termes de rapport bénéfice/risque des différents triptans, un des éléments du choix pourrait être la prise en compte des médicaments prophylactiques (méthysergide, propranolol) et des autres médicaments associés comme par exemple les antidépresseurs.

Le tableau 17 résume les associations à prendre en compte en fonction du choix du triptan.

Choix du Triptan	Associations médicamenteuses possibles	Associations médicamenteuses déconseillées
Sumatriptan	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Contraceptifs oraux ▶ β-Bloquants 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ IMAO ▶ Antidépresseurs sérotoninergiques purs ▶ Ergot de seigle et dérivés ▶ Autres agonistes 5HT_{1B/1D}
Zolmitriptan	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Contraceptifs oraux ▶ Antidépresseurs sérotoninergiques purs } strict respect des doses ▶ Propranolol } sous réserve d'une dose maximale de 5 mg/24 h ▶ Cimétidine } ▶ Méthylergométrine (à surveiller) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ergot de seigle et dérivés ▶ Autres agonistes 5HT_{1B/1D} ▶ IMAO
Naratriptan	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Contraceptifs oraux ▶ β-Bloquants ▶ Antidépresseurs tricycliques ▶ Antidépresseurs sérotoninergiques purs 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ergot de seigle et dérivés ▶ Autres agonistes 5HT_{1B/1D}
Elétriptan	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Contraceptifs oraux ▶ β-Bloquants ▶ Antidépresseurs tricycliques ▶ Antidépresseurs sérotoninergiques purs ▶ IMAO ▶ Flunarizine 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ergot de seigle et dérivés ▶ Autres agonistes 5HT_{1B/1D} ▶ Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, érythromycine, josamycine...) ▶ Inhibiteurs de la protéase (ritonavir, indinavir et nelfinavir)

Tableau 17 : Choix du triptan en fonction des associations médicamenteuses

De plus, ce qui distingue ces molécules les unes des autres, ce sont essentiellement leurs propriétés pharmacocinétiques. En effet, les facteurs cinétiques essentiels que sont la biodisponibilité, la demi-vie plasmatique ou encore la vitesse d'absorption, conditionnent en grande partie l'efficacité sur la migraine et pourront guider le choix du triptan.

Par ailleurs, la comparaison des voies métaboliques permet de mettre en évidence des particularités ayant des conséquences pratiques lors de l'utilisation de ces médicaments.

	Biodisponibilité orale (%)	T _{max} (h)	Demi-vie (h)	Métabolisme
Sumatriptan 100 mg	14	2	1,7	MAO
Naratriptan 2,5 mg	60-70	3	6	P450
Zolmitriptan 2,5 mg	40	1,5	2,5	MAO/P450
Elétriptan 40 mg	50	1,5	4-5	P450
Rizatriptan 10 mg	45	1,5	2	MAO
Frovatriptan 2,5 mg	30	2-4	25	-
Almotriptan 12,5 mg	80	2-3	3,5	P450/MAO

Tableau 18 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des triptans commercialisés ou en cours de développement

Leurs biodisponibilités s'avèrent comparables sauf pour le Sumatriptan, dont l'absorption aléatoire varie largement selon les sujets. Le délai d'obtention du pic plasmatique (T_{max}), reflet de la vitesse d'absorption, est comparable pour tous les médicaments. Quant à la demi-vie, elle n'a pas été influencée par les modifications chimiques, sauf pour le Naratriptan (t^{1/2} : 6 heures) et le Frovatriptan (t^{1/2} : 25 heures). Cette dernière molécule s'avère donc très intéressante pour l'étude de la relation éventuelle entre demi-vie et récurrence.

La connaissance du métabolisme des médicaments s'avère essentielle pour préciser les précautions d'emploi dans les populations à risque et prédire le risque d'interactions médicamenteuses. Pour les triptans, la dégradation est assurée par la MAO-A ou le cytochrome P450.

Enfin, il faut retenir qu'un migraineux qui n'est pas ou peu soulagé par un triptan X peut très bien l'être par un triptan Y. C'est pourquoi jusqu'à présent, chaque nouveau triptan est accueilli par les médecins et surtout par les patients comme un plus intéressant dans la lutte contre la migraine.

3°) Les obstacles à l'utilisation des triptans [55]

Les obstacles à une diffusion plus large des triptans ont été et restent encore nombreux.

Les triptans sont des médicaments relativement onéreux ce qui engendre en premier lieu un obstacle économique. La prise d'un comprimé représente environ 5,5 euros et l'administration d'une pulvérisation nasale 7,5 euros.

De plus, le remboursement de ces molécules par les autorités de tutelle n'a été obtenu qu'au cours de l'année 1999 et l'utilisation du Sumatriptan injectable est prise en charge uniquement dans le cadre des médicaments d'exception pour le traitement de l'algie vasculaire de la face.

On sait également qu'un patient sur 2 seulement consulte pour sa maladie migraineuse (fatalité de la part des patients). Par ailleurs, les faibles conditionnements au démarrage des triptans remboursables a fait en sorte que certains patients, et également certains médecins, ont considéré les triptans comme un produit d'exception, voire possiblement dangereux, même en respectant les contre-indications, et les réservaient pour les crises les plus sévères. Il est vraisemblable également que la communication vis-à-vis de ces traitements a été plus tournée vers les précautions d'emploi et les contre-indications que sur l'apport thérapeutique important de ces molécules.

Les formes galéniques des triptans étaient jusqu'à il y a peu de temps peu nombreuses. Il est clair que disposer d'un arsenal de molécules différentes et de galéniques différentes ne pourra qu'aider à la « banalisation » de ces molécules et permettra de répondre à l'attente des patients dans une pathologie où la variabilité intra et interindividuelle des crises est bien connue. On peut d'ailleurs imaginer, après « éducation » du patient, qu'il puisse gérer ces différentes galéniques en fonction des crises et de leurs signes d'accompagnement, notamment digestifs. De plus, même si la crise est strictement identique, on peut imaginer utiliser des galéniques différentes en fonction des facteurs déclenchants ou de la répercussion socio-professionnelle de la crise (exemple de la crise survenant le dimanche matin qui permet de rester au lit et de la même crise survenant le lundi matin juste avant d'aller conduire ses enfants à l'école et de se précipiter sur son lieu de travail...). L'avenir nous dira si l'utilisation de « packs de triptans » avec des galéniques différentes est possible.

Les recommandations actuelles du traitement de la crise reposent en premier lieu sur l'utilisation des antalgiques ou des AINS puis, en cas d'échec, sur l'utilisation de traitements spécifiques. Il faut savoir que ces recommandations reposent sur des critères économiques.

En effet on ne dispose pas à ce jour d'algorithme décisionnel validé du traitement de la crise. C'est donc la technique du « pas à pas ascendant » qui est encore appliquée. Des travaux sont cependant en cours pour valider une approche stratifiée à l'aide de certains scores qui seraient des outils d'aide à la décision thérapeutique.

Un autre obstacle important d'ordre médical est que la première consultation d'un migraineux est souvent longue et nécessite en soit une consultation spécifique, ce qui peut être un facteur limitant surtout pour les généralistes. Ce même généraliste a par ailleurs souvent reçu un enseignement plus que congru sur la migraine pendant son cursus universitaire. Il a donc une vision physiopathologique de la migraine floue et parfois des préjugés sur la maladie.

Récemment, des cas de céphalées chroniques quotidiennes ont été rapportés sous triptans. Il faut rapporter que ces céphalées chroniques quotidiennes sont un véritable problème de santé publique (prévalence estimée à 500 000 en France) et les patients abusant de triptans sont souvent d'anciens abuseurs d'autres antalgiques.

CONCLUSION

Beaucoup de progrès ont donc été réalisés au cours de ces dix dernières années, tant sur le plan de la connaissance épidémiologique de la migraine et de ses mécanismes physiopathologiques, que sur le plan de sa prise en charge thérapeutique avec l'arrivée d'une nouvelle classe de médicaments, les triptans.

Leur chef de file, le Sumatriptan, a grandement contribué à cette meilleure connaissance de la migraine. Il a été développé spécifiquement pour son traitement en étudiant un nouveau mode d'action, celui des agonistes des récepteurs 5HT_{1B/1D} de la sérotonine. Il a fait l'objet de nombreuses études d'où il ressort que le Sumatriptan par voie sous-cutanée est le traitement le plus efficace de la crise de migraine. Ses propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques ont servi de base pour l'étude des nouveaux triptans. Par contre du fait de la courte demi-vie du Sumatriptan, le taux de récurrence est assez élevé dans les 24 heures suivant la première prise.

Le Zolmitriptan a été développé dans le but de pallier aux inconvénients du Sumatriptan. Il présente donc une meilleure biodisponibilité orale, d'où un délai d'action plus rapide et un taux de soulagement de la céphalée à 2 heures plus important. Il possède de plus une action centrale ainsi qu'une meilleure sélectivité pour les récepteurs méningés.

Le Naratriptan présente une efficacité initiale plus lente que le Sumatriptan par voie orale, mais il possède une tolérance légèrement meilleure et un taux de récurrence plus faible.

L'Elétriptan, en l'état actuel des connaissances, possède une action un peu plus rapide avec un raccourcissement du délai de disparition de la céphalée. Le taux de récurrence est comparable à celui des autres triptans.

En pratique officinale, même si tous les problèmes thérapeutiques sont loin d'être résolus, l'apport des triptans est indéniable pour les points suivants : le fatalisme des patients (et de certains médecins) diminue du fait de campagnes d'information sur différents supports qui ont redonné espoir à des patients sortis du cadre de la médicalisation pour une prise en charge de leur maladie migraineuse ; la sensibilisation du corps médical à la notion d'authentique pathologie, parfois très handicapante, et non d'un symptôme a nettement progressé. Ceci a d'ailleurs permis la création du premier centre d'urgence des céphalées à l'hôpital Lariboisière à Paris et permettra vraisemblablement dans des grandes métropoles l'éclosion d'autres centres avec, outre des missions de soins, une mission de recherche avec liaison avec des centres d'investigation clinique et la possibilité d'une recherche en réseau.

Dans l'avenir, le premier souhait à court terme est que nos confrères généralistes puissent davantage s'investir en première ligne dans la prise en charge des céphalalgiques en s'appropriant les triptans comme faisant partie naturellement de leur arsenal thérapeutique de la migraine.

Il faudra également déterminer si certaines contre-indications méritent d'être levées (dérivés de l'ergot de seigle, méthysergide, éventuellement triptans de demi-vies différentes).

A moyen terme, l'obtention d'un algorithme d'aide à la décision thérapeutique peut être envisagée ou la validation à partir de considérations médicales et économiques de la technique « pas à pas descendant », avec utilisation des triptans en première intention.

Le phénomène des récurrences, parfois multiples, est souvent considéré par les patients comme un échec. L'éventualité d'une réduction de ce phénomène par l'association précoce de principes thérapeutiques différents (par exemple AINS et triptans) doit être mieux évaluée.

D'autres études physiopathologiques et pharmacocinétiques sont à faire afin de déterminer les causes d'échec des triptans dans 20 à 30% des cas.

Le traitement idéal serait très rapidement efficace avec obtention d'un « headache free » et d'un gain thérapeutique élevé associé à un faible taux de récurrence.

Pour le futur, les recherches s'orientent vers des agonistes 5HT_{1B/1D} spécifiques des récepteurs neuronaux et d'autres des récepteurs vasculaires. L'ambition est donc qu'ils soient plus sélectifs, c'est à dire de faire courir un risque coronarien plus faible voire nul et de diminuer leurs effets secondaires, les contre-indications et les risques d'interactions médicamenteuses.

Une autre voie en cours d'exploration est celle des antagonistes des neuropeptides vasodilatateurs (substance P et CGRP). Il en est de même des agonistes H3 de l'histamine, qui inhibent l'inflammation neurogène au niveau de la dure mère [19].

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 :** Prévalence estimée de la migraine en France, en 1989, en fonction de l'âge et du sexe
- Figure 2 :** Durée des crises, en fonction du sexe, chez 340 migraineux, en France en 1989
- Figure 3 :** Fréquence des crises, en fonction du sexe, chez 340 migraineux, en France en 1989
- Figure 4 :** Intensité des crises ressenties par 340 migraineux, en fonction du sexe, en France en 1989
- Figure 5 :** Le scotome scintillant
- Figure 6 :** Les phosphènes
- Figure 7 :** Déroulement d'une crise de migraine dans le temps
- Figure 8 :** L'inflammation neurogène selon Moskowitz
- Figure 9 :** Hypothèse physiopathogénique de la crise migraineuse et site d'action des triptans
- Figure 10 :** Structure chimique de la sérotonine
- Figure 11 :** Synthèse et dégradation de la sérotonine
- Figure 12 :** Structure chimique du Sumatriptan
- Figure 13 :** Structure chimique du Zolmitriptan
- Figure 14 :** Affinité du Zolmitriptan pour différents types de récepteurs
- Figure 15 :** Mode d'action du Zomig®
- Figure 16 :** Structure chimique du Naratriptan
- Figure 17 :** Structure chimique de l'Elétriptan
- Figure 18 :** Structure chimique du Rizatriptan
- Figure 19 :** Structure chimique de l'Almotriptan
- Figure 20 :** Structure chimique du Frovatriptan

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 :** Critères diagnostiques de la migraine sans aura selon l’IHS
- Tableau 2 :** Récepteurs sérotoninergiques actuellement reconnus
- Tableau 3 :** Principales caractéristiques pharmacocinétiques des différentes formes galéniques du Sumatriptan
- Tableau 4 :** Résumé des différents essais cliniques sur le Sumatriptan administré par voie sous-cutanée
- Tableau 5 :** Résumé des différents essais cliniques sur le Sumatriptan administré par voie orale
- Tableau 6 :** Effets secondaires du Sumatriptan les plus fréquemment rapportés pour la voie orale
- Tableau 7 :** Effets secondaires du Sumatriptan les plus fréquemment rapportés pour la voie sous-cutanée
- Tableau 8 :** Les différentes commercialisations du Sumatriptan
- Tableau 9 :** Les différentes commercialisations du Zomig®
- Tableau 10 :** Les différentes commercialisations du Zomigoro®
- Tableau 11 :** Les différentes commercialisations du Naramig®
- Tableau 12 :** Résumé de l’essai Elétriptan versus Sumatriptan
- Tableau 13 :** Résumé de l’essai Elétriptan versus Zolmitriptan
- Tableau 14 :** Résumé de l’essai Elétriptan versus Naratriptan
- Tableau 15 :** Incidence des effets indésirables sous Elétriptan
- Tableau 16 :** Les différentes commercialisations du Relpax®
- Tableau 17 :** Choix du triptan en fonction des associations médicamenteuses
- Tableau 18 :** Principales caractéristiques pharmacocinétiques des triptans commercialisés ou en cours de développement.

BIBLIOGRAPHIE

1- Alam Z et al.

Platelet sulphotransferase activity, plasma sulphate levels and sulphation capacity in patients with migraine and tension headache.

Cephalalgia 1997 ; 17: 761-764.

2- Annequin D, Dumas C, Tourniaire B, Massiou H.

Migraine et céphalées chroniques de l'enfant.

Revue neurologique (Paris) 2000 ; 156 : 4S 68-74.

3- Anthony M, Hinterberger H, Lance JW.

The possible relationship of serotonin to the migraine syndrome.

Res. Clin. Stud. Headache 1969 ; 2 : 29-59.

4- Banjina T.

La migraine.

Actualités pharmaceutiques 2000 ; 389 : 31-40.

5- Blau JN.

Migraine : theories of pathogenesis.

Lancet 1992 ; 339 : 1202-1207.

6- Bomhof M, Enahoro H, Winter P et al.

Tolerability and efficacy of oral Naratriptan 2,5 mg in the acute treatment of migraine over a six month period.

Cephalalgia 1997 ; 17 : 424.

7- Bonica JJ.

The management of pain.

Philadelphia : Lea and Fibiger 1990.

8- Boureau F, Joubert JM, et al.

Double blind comparison of an acitominophen 400 mg - codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack.

Cephalalgia 1994 ; 14 : 156-161.

9- Brown EG, Endersby CA, Smith RN, Talbot JCC.

The safety and tolerability of Sumatriptan : an overview.

Eur. Neurol.; 31 : 339-344.

10- Buzzi MG, Moskowitz MA.

The antimigraine drug, Sumatriptan, selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater.

Br. J. Pharmacol. 1990 ; 99 : 202-206.

11- Cabarrocas X, on behalf of the Almotriptan Subcutaneous Study Group.

First efficacy data on subcutaneous Almotriptan, a novel 5HT_{1D} agonist.

Cephalalgia 1997 ; 17 : 420-1.

12- Cananzi AR *et al.*

Platelet and plasma levels of glutamate and glutamine in migraine with and without aura.

Cephalalgia 1995 ; 15 : 132-135.

13- Chabrial *et al.*

Migraine ophtalmoplégique.

Revue neurologique 1990 ; 146 : 683-686.

14- Connor HE, Feniuk W, Beattie DT *et al.*

Naratriptan : biological profile in animal model relevant to migraine.

Cephalalgia 1997 May ; 17 : 145-52.

15- Couch JRR, Saper J, Meloche JP.

Treatment of migraine with BMS-180048 : response at 2 hours.

North american BMS-180048 Study Group.

Headache 1996 ; 36 : 523-30.

16- Dahlöf C, Winter P, Whitehouse H *et al.*

Randomised, double blind, placebo controlled, comparison of oral Naratriptan and oral Sumatriptan in the acute treatment of migraine.

Academy of Neurology, Boston 1997.

17- Dalessio DJ.

Wolff's headache and other head pain.

Oxford University Press. 5th ed. New York 1987.

18- Dechant KL, Clissold SP.

Sumatriptan : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache.

Drugs 1992 ; 43 (15) : 776-798.

19- Dimitriadou V *et al.*

Functionnal relationships between sensory nerve fibbers and mast cells of dura mater in normal and inflammatory conditions.

Neuroscience 1997 ; 77 : 829-839.

20- Dixen R, Warrander A.

The clinical pharmacokinetics of Zolmitriptan.

Cephalalgia 1997 ; 17 (suppl 18) : 15-20.

21- Dousset V, Henry P, Michel P.

Epidémiologie des céphalées.

Revue neurologique (Paris) 2000 ; 156 : 4S 24-29.

22- Edmeads JG, Milson DS.

Tolerability profile of Zolmitriptan (311C90), a novel dual central and peripherally acting 5HT_{1B/1D} agonist.

Cephalalgia 1997 ; 17 (suppl 18) : 41-52.

23- Edvinsson L, Goadsby PJ.

Neuropeptides in migraine and cluster headache.

Cephalalgia 1994 ; 14 : 320-7.

24- Ferrari MD *et al*

Neuroexcitatory plasma amino acids are elevated in migraine.

Neurology 1990 ; 40 : 1582-1586.

25- Fowler PA, Lacey CF, Thomas M *et al.*

The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of Sumatriptan.

Eur. Neurol. 1991 ; 31 : 291-294.

26- Frovatriptan, Miguard® Original monograph

Drugs fut 2000, 25(7) : 753.

27- Fuseau E, Kempsford RD, Moss J.

The pharmacokinetics of oral Naratriptan in subjects with impaired hepatic function.

Cephalalgia 1997 May ; 17 : 409.

28- Fuseau E, Baille P, Kempsford RD.

A study to determine the absolute oral bioavailability of Naratriptan.

Cephalalgia 1997 May ; 17 : 417.

29- Geraud G.

Formes rares et atypiques de migraine.

Revue neurologique (Paris) 2000 ; 156 : 4S 42-46.

30- Gijsman H, Kramer MS, Sargent J *et al.*

Double blind, placebo controlled, dose finding study of Rizatriptan (MK-462) in the acute treatment of migraine.

Cephalalgia 1997 ; 17(6) : 647-651.

31- Goadsby PJ, Hoskins KL.

Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of serotonin 1B/1D receptor agonist Zolmitriptan (311C90)

Pain 1996 ; 67 : 355-359.

32- Gobel H, Boswell D, Winter P *et al.*

A comparison, of the efficacy, safety and tolerability of Naratriptan and Sumatriptan.

Cephalalgia 1997 ; 17 : 426.

33- Golstein J, Dahlöf CG, Diener HC *et al*

Aldinitan in the acute treatment of migraine attacks : a subcutaneous dose-finding study.
Cephalalgia 1996 ; 16 : 497-502.

34- Goldstein J, Keywood C.

A low dose range finding study of Frovatriptan, a potent selective 5HT_{1B/1D} agonist for the treatment of migraine.
Funct. Neurol. 1998 ; 13 : 178.

35- Hamon M, Bourgoin S.

Implications de la sérotonine et d'autres molécules neuroactives dans la physiopathogénie de la migraine. Hypothèses actuelles.
Pathologie Biologie 2000 ; 48 : 619-29.

36- Henriksson A, on behalf of the Study Group.

Safety and efficacy of Sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine attacks.
Cephalalgia 1995 ; 15 : 235.

37- Henry P, Durn G, Chazot G, Dartigues JF et le GRIM.

La migraine en France. Etude épidémiologique, impact socio-économique et qualité de vie.
Edition John Libbey Eurotext 1993 ; 27-48.

38- Henry P, Hiesse-Proust O *et al*.

Efficacité et tolérance de l'association effervescente aspirine-métoclopramide dans le traitement de la crise de migraine sans aura. Essai randomisé en double aveugle contre placebo.
Presse med. 1995 ; 24 : 254-258.

39- Henry P.

La maladie migraineuse: données épidémiologiques, retentissement sur la vie quotidienne et coût socio-économique.
Pathologie-Biologie 2000 ; 48 : 608-612.

40- Humphrey PPA, Feniuk W *et al.*

Preclinical studies on the anti migraine drug Sumatriptan.

Eur. Neurol. 1991 ; 31 : 282-290.

41- Iglésias S, Bousser MG.

Migraine et infarctus cérébral.

Circ.Métab.cerveau 1990 ; 7 : 237-249.

42- International Headache Society.

Céphalées, névralgies crâniennes, douleurs de la face, classification, critères et diagnostics.

La revue du praticien, Céphalées, 1990 ; 40, 5 : 416-450.

43- Joutel *et al.*

A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19.

Nature Genet. 1993 ; 5 : 40-45.

44- Joutel A. *et al.*

Migraine hémiplégique familiale. Localisation d'un gène responsable sur le chromosome 19.

Revue neurologique 1994 ; 150 : 340-345.

45- Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG.

Les migraines hémiplégiques.

Presse Med. 1995 ; 24 : 411-414.

46- Kempsford RD, Fuseau E, Snell P *et al.*

Oral Naratriptan pharmacokinetics are predictable in subjects with impaired renal function.

Cephalalgia 1997 ; 17 : 408-9.

47- Kempsford RD.

Clinical pharmacology and pharmacokinetics of Naratriptan.

Cephalalgia 1997 ; 17 : 472-473.

48- Klassen A, Webster C, Laurenza A *et al.*

Naratriptan tablets are effective and well tolerated in the acute treatment of migraine : results of a double blind, placebo controlled, parallel group trial.

Academy of Neurology, Boston 1997.

49- Knight YE, Goadsby PJ.

Naratriptan inhibits central trigeminal neurons after systemic administration by a 5HT_{1B/1D} receptor in cat.

Cephalalgia 1997 May ; 17 : 403.

50- La migraine.

Expertise collective, INSERM 1998.

51- Lance JW.

A concept of migraine and the search for the ideal headache drug.

Headache 1990 ; 30 (suppl 1) 17.

52- Lanteri-Minet M.

Les céphalées par abus médicamenteux.

Pathologie Biologie 2000 ; 48 : 707-14.

53- Le Jeune C.

Traitement prophylactique de la migraine.

Pathologie Biologie 2000 ; 48 : 690-6.

54- Lipton RB.

Ergotamine tartrate and dihydroergotamine mesylate : safety profiles.

Headache 1997 ; 37 (suppl 1) : 533-541.

55- Lucas C.

Maladie migraineuse : l'apport des triptans.

Neurologies Mai 2000 ; vol.3 : 172-177.

56- Manivet P, Soliman HR, Callebert J, Laplanche JL, Launay JM.

Mécanismes biochimiques dans la physiopathologie migraineuse.

Pathol. Biol. 2000 ; 48 : 630-641.

57- Martin GR, Mac Lennan SJ *et al.*

Effects of 311C90 on regional blood flows and systemic haemodynamics in anaesthetised dogs and cats.

Cephalalgia 1997 ; 15 (suppl 14) : 311.

58- Martin GR.

Pre clinical pharmacology of Zolmitriptan (Zomig ; formerly 311C90), a centrally and peripherally acting 5HT_{1B/1D} agonist for migraine.

Cephalalgia 1997 ; 17 (suppl. 18) : 4-14.

59- Martinez E, Cabarrocas X, Peris F *et al.*

Meta-analysis of the efficacy and safety of Almotriptan in the treatment of migraine.

Cephalalgia 1999 ; 19 : 362.

60- Massiou H.

La migraine.

Editions John Libbey 1998.

61- Massiou H.

Hormones féminines et migraine.

Pathologie Biologie 2000 ; 48 : 672-8.

62- Massiou H.

Les traitements prophylactiques de la migraine.

Revue neurologique (Paris) 2000 ; 156 : 4S 79-86.

63- Mathew T, Peykamian M, Laurenza A *et al.*

Efficacy and tolerability of Naratriptan tablets in the treatment of migraine : results of a double blind, placebo controlled, cross over trial.

Academy of Neurology, Boston 1997.

64- Michel P, Pariente P, Duru G *et al.*

Mig access : a population based, nationwide, comparative survey of access to care in migraine in France.

Cephalalgia 1995 ; 16: 50-55.

65- Michel P, Lindoulsi A, Dartigues JF, Henry P.

Lost of productivity and quality of life in migraine sufferers among French workers : results of the GAZEL cohort.

Headache 1997 ; 37 : 71-78.

66- Micieli G.

Suffering in silence.

In : Edmeads J., ed. Migraine : a brighter future Worthing. Cambridge Medical Publications 1993 : 1-7.

67- Monstastnic JL.

Sérotonine et migraine, une hypothèse avec des implications pathogéniques et pharmacologiques.

Rev. Prat. 1991, 41 n°14 : 1281-1284.

68- Moskowitz MA.

The neurobiology of vascular head pain.

Ann. Neurol. 1984 ; 16 : 157-168.

69- Moskowitz MA.

Pain mechanisms underlying vascular headaches.

Revue neurologique 1989 ; 145 : 181-183.

70- Naramig®

Brochure médicale Glaxo Wellcome 1998.

71- Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR.

Characteristics of headache at menopause. A clinico-epidemiologic study.

Maturitas 1993 ; 17 : 31-7.

72- Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL.

Nitric oxide supersensitivity : a possible molecular mechanism of migraine pain.
Neuro. Report 1993 ; 4 : 1027-30.

73- Olesen J *et al.*

Nitric oxide is a key molecule in migraine and the other vascular headaches.
Trends Pharm. Sci. 1994 ; 15 : 149-153.

74- Ollat H, Bousser MG.

Physiopathogénie de la migraine.
Ann. Med. Interne 1992 ; 143 : 173-183.

75- Pascual J, Falk R, Docakal R, Prusinski A, Jelencsik J, Cabarrocas X, Segarra X, Luria X, Ferrer P.

Tolerability and efficacy of Almotriptan in the long-term treatment of migraine.
Eur. Neurol. 2001 ; 45 : 206-213.

76- Peroutka SJ *et al.*

Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptors (DRD) Nco1 alleles.
Neurology 1997 ; 49 : 201-206.

77- Pradalier A, Vincent D.

Migraine et anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Pathologie Biologie 1992 ; 40 : 397-405.

78- Pradalier A.

Les facteurs favorisants de la migraine.
Neurology 1996 ; 11 : 267-75.

79- Pradalier A, Baudesson G, Delage A.

Traitement de la crise migraineuse.
Pathologie Biologie 2000 ; 48 : 679-89.

80- Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JV *et al.*

Optimising the dose of Zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multi center, double blind, placebo controlled, close range finding study.
Neurology 1997 ; 49 : 1210-1218.

81- Relpax®

Monographie de l'Eletriptan, laboratoire Pfizer mai 2002.

82- Rolan P.

Potential drug interactions with the novel antimigraine compound Zolmitriptan (Zomig, 311C90).
Cephalalgia 1997 ; 17 (suppl 18) : 21-27.

83- Russel MB, Iversen HK, Olesen J.

Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary.
Cephalalgia 1994 ; 14 : 107-117.

84- Russel MB *et al.*

Investigation of inheritance of migraine by complex segregation analysis.
Human Genet. 1995 ; 96 : 723-730.

85- Russel MB, Olesen J.

A nosographic analysis of the migraine aura in a general population.
Brain 1996 a ; 119 : 355-361.

86- Ryan R, Keywood C, on behalf of the US Multi-center Study Group of VML251.

A preliminary study of VML251 (Frovatriptan) a novel 5HT_{1B/1D} agonist for the treatment of migraine attacks.
Cephalalgia 1997 ; 17 : 418.

87- Salonen R, Asford E, Dahlöf C, *et al.*

Intranasal Sumatriptan for the acute treatment of migraine.
J. Neurol. 1994 ; 241 : 463-9.

88- Saxena PR.

Arteriovenous anastomoses and veins in migraine research.
Baltimore : Johns Hopkins University Press. 1987 : 581-596.

89- Schmuck K, Ullmer C, Kalkman HO, Probst A.

Activation of meningeal 5-HT_{2B} receptors : an early step in the generation of migraine headache?
Eur. J. Neurosci. 1996 ; 18 : 959-67.

90- Senard JM, Fabre N.

Les nouveaux triptans dans la migraine.
La lettre du neurologue n°6 vol.II dec 98.

91- Sicuteri F, Testi A, Anselmi B.

Biochemical investigations in headache: increase in the hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks.
Int. Arch. Allergy 1961 ; 19 : 55-8.

92- Silberstein SD, Young WB.

Safety and efficacy of ergotamine and dihydroergotamine in the treatment of migraine and status migrainosus.
Neurology 1995 ; 45 : 577-584.

93- Silberstein SD, Lipton RB.

Headache epidemiology.
Neurology clinique 1996 ; 2 : 421-34.

94- Silberstein SD.

Sex hormones and headache.
Revue neurologique (Paris) 2000 ; 156 : 4S 30-41.

95- Stewart WF, Lipton RB, Liberman J.

Variation in migraine prevalence by race.
Neurology ; 47 : 52-59.

96- Swan L, Birnie DH, Hood S *et al.*

The effects of subcutaneous Naratriptan 1,5 mg on the systemic, pulmonary and coronary circulation in patients with suspected coronary artery disease.

Cephalalgia 1997 May ; 17 : 428.

97- Tansey MJB, Pilgrim AJ, Lloyd K.

Sumatriptan in the acute treatment of migraine.

J. Neurol. Sci. 1993 ; 114 : 109-116.

98- Teall J, Tuchman M, Cutler N, Gross M, Willoughby E, Smith B, Jiang K, Reines S, Block G.

Rizatriptan (Maxalt®) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence.

Headache 1998; 38(4) : 281-287.

99- Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR.

Triptans in migraine : a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy.

Drugs 2000 Dec ; 60 (6) : 1259-1287.

100- Zomig®, brochure médicale

Zeneca 1998.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	6
1^{ère} partie : LA MIGRAINE ET SES TRAITEMENTS	8
I- EPIDEMIOLOGIE	9
1°) Prévalence	9
2°) Caractéristiques des crises	12
a) <i>La durée des crises</i>	12
b) <i>La fréquence des crises</i>	13
c) <i>L'intensité des crises</i>	14
d) <i>Le handicap</i>	15
II- ASPECT CLINIQUE DE LA MIGRAINE	16
1°) Facteurs favorisant de la migraine	16
a) <i>Facteurs psychologiques</i>	16
b) <i>Habitudes alimentaires</i>	16
c) <i>Facteurs hormonaux</i>	17
• La puberté	17
• Les règles	17
• La grossesse	18
• Migraine et contraception orale	18
• La ménopause	19
d) <i>Facteurs climatiques</i>	19
e) <i>Modifications du rythme de vie</i>	19
f) <i>Facteurs sensoriels</i>	20
g) <i>Autres facteurs</i>	20
h) <i>Cas particulier de l'enfant</i>	21
2°) Les différentes formes de migraine	21
a) <i>La migraine sans aura</i>	22
b) <i>La migraine avec aura typique</i>	24
• L'aura	24
• Déroulement de la crise de migraine avec aura	27
c) <i>Les formes rares et atypiques de migraine</i>	29
• La migraine avec aura prolongée	29
• L'aura migraineuse sans céphalée	29

• La migraine avec aura brusque	29
• La migraine basilaire	29
• La migraine hémiplégique familiale	30
• La migraine ophtalmoplégique	30
• La migraine rétinienne	31
d) <i>Les complications de la migraine</i>	31
• Les troubles de la conscience	31
• L'état de mal migraineux	32
• L'infarctus migraineux	33
III- PHYSIOPATHOLOGIE	34
1°) Introduction	34
a) <i>La théorie vasculaire</i>	34
b) <i>La théorie de Heyck</i>	34
c) <i>La théorie vasculo-humorale</i>	35
d) <i>La théorie neuronale</i>	35
2°) Le système nerveux central	36
a) <i>Neuroanatomie</i>	36
b) <i>Voies de contrôle de la douleur</i>	37
• Système sérotoninergique	37
• Système noradrénergique	37
3°) La théorie trigémino-vasculaire	37
4°) Biochimie de la migraine	41
a) <i>Sérotinine</i>	41
b) <i>Acides aminés neuro-exciteurs et magnésium</i>	41
c) <i>Catécholamines et substances voisines</i>	42
• Noradrénaline	42
• Dopamine	42
• Tyramine et phénylalanine	43
• Histamine	43
d) <i>Neuropeptides vasoactifs : substance P et CGRP</i>	43
e) <i>Le monoxyde d'azote</i>	44
f) <i>Autres facteurs</i>	45
• Les prostaglandines	45
• Oestrogènes et migraine cataméniale	45
5°) Plaquettes sanguines et migraine	46
6°) Génétique de la migraine	47
IV- LES TRAITEMENTS DE LA MIGRAINE	49
1°) Les traitements de fond de la migraine	49
a) <i>Les bêta-bloquants</i>	50
b) <i>Les antisérotoninergiques</i>	50
• Pizotifène : Sanmigran®	51
• Oxétorone : Nocertone®	51
• Méthysergide : Désernil®	51
• Indoramine : Vidora®	51

c) <i>La dihydroergotamine : Seglor® , Ikaran®...</i>	52
d) <i>Les antagonistes calciques</i>	52
• Flunarizine : Sibélium®	52
• Vérapamil : Isoptine®	52
e) <i>Les antidépresseurs tricycliques</i>	53
f) <i>Le valproate de sodium : Dépakine®</i>	53
g) <i>Les anti-inflammatoires</i>	53
h) <i>Les traitements associés</i>	54
2°) <i>Les traitements de la crise migraineuse</i>	54
a) <i>Les traitements de crise non spécifiques</i>	55
• L'aspirine	55
• Le paracétamol	56
• Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens	57
• Les antalgiques opiacés	57
• La noramidopyrine	58
• Les traitements adjuvants	58
b) <i>Les traitements de crise spécifiques</i>	59
• Les dérivés de l'ergot de seigle	60
• Les triptans	62

2^{ème} partie : LES TRIPTANS 65

I- GENERALITES SUR LES TRIPTANS 66

1°) <i>Rappel sur la sérotonine</i>	66
a) <i>Rôles physiologiques de la sérotonine</i>	67
b) <i>Métabolisme de la sérotonine</i>	68
• Synthèse	68
• Distribution	70
• Catabolisme	70
c) <i>Les récepteurs sérotoninergiques</i>	71
d) <i>Propriétés pharmacologiques</i>	73
• Effets périphériques	73
• Effets centraux	75
e) <i>Rôle de la sérotonine dans la physiopathologie de la migraine</i>	76
2°) <i>Mécanisme d'action</i>	77
a) <i>Action périphérique</i>	77
• Vasoconstriction artérielle	77
• Inhibition de l'inflammation neurogène	78
b) <i>Action centrale</i>	79
3°) <i>Métabolisme des triptans</i>	79
4°) <i>Interactions médicamenteuses</i>	80
a) <i>Avec les médicaments de la crise</i>	80
b) <i>Association aux antidépresseurs</i>	80
c) <i>Association avec les traitements de fond</i>	81
5°) <i>Effets indésirables</i>	81

II-	LE SUMATRIPTAN	83
1°)	Structure et dénomination	83
2°)	Relation structure/activité	83
3°)	Propriétés pharmacologiques	84
	<i>a) Agoniste des récepteurs sérotoninergiques</i>	84
	<i>b) Effets vasculaires</i>	85
	<i>c) Effets neuronaux</i>	85
	<i>d) Mécanisme d'action</i>	86
4°)	Propriétés pharmacocinétiques	86
	<i>a) Absorption, concentration plasmatique et biodisponibilité</i>	86
	<i>b) Distribution</i>	88
	<i>c) Métabolisme et élimination</i>	89
	<i>d) Influence de l'insuffisance rénale et hépatique</i>	89
	<i>e) Influence de l'âge et du sexe</i>	90
	<i>f) Influence de l'alimentation</i>	90
5°)	Efficacité thérapeutique	91
	<i>a) Efficacité par voie intraveineuse</i>	91
	<i>b) Efficacité par voie sous-cutanée</i>	92
	<i>c) Efficacité par voie orale</i>	94
	<i>d) Efficacité par voie intra-nasale</i>	97
	<i>e) Efficacité par voie rectale</i>	98
6°)	Tolérance	98
	<i>a) Effets indésirables</i>	98
	<i>b) Effets cardiovasculaires</i>	101
	<i>c) Effets allergiques</i>	101
	<i>d) Contre-indications</i>	102
	<i>e) Interactions médicamenteuses</i>	102
7°)	Dosage et administration	103
	<i>a) La forme injectable</i>	103
	<i>b) La forme orale</i>	103
	<i>c) Le spray nasal</i>	104
III-	LE ZOLMITRIPTAN	105
1°)	Structure et dénomination	105
2°)	Relation structure/activité	105
3°)	Propriétés pharmacologiques	106
	<i>a) Agoniste des récepteurs sérotoninergiques</i>	106
	<i>b) Effets vasculaires</i>	107
	<i>c) Effets neuronaux</i>	107
	<i>d) Mécanisme d'action</i>	109
4°)	Propriétés pharmacocinétiques	111
	<i>a) Absorption, concentration plasmatique et biodisponibilité</i>	111
	<i>b) Distribution</i>	112
	<i>c) Métabolisme et élimination</i>	112
	<i>d) Comprimé orodispersible</i>	113
	<i>e) Influence de l'insuffisance rénale et hépatique</i>	114

<i>f) Influence de l'âge et du sexe</i>	114
<i>g) Influence de l'alimentation</i>	115
5°) Efficacité thérapeutique	115
6°) Tolérance	119
<i>a) Effets indésirables généraux</i>	119
<i>b) Effets cardiovasculaires</i>	120
<i>c) Effets neurologiques</i>	120
<i>d) Contre-indications</i>	121
<i>e) Interactions médicamenteuses</i>	122
<i>f) Grossesse et allaitement</i>	123
7°) Posologie et mode d'administration	124
8°) Présentation à l'officine	125
IV- LE NARATRIPTAN	126
1°) Structure et dénomination	126
2°) Relation structure/activité	126
3°) Propriétés pharmacologiques	127
<i>a) Agoniste des récepteurs sérotoninergiques</i>	127
<i>b) Effets cardiovasculaires</i>	127
<i>c) Effets neuronaux</i>	129
<i>d) Autres effets</i>	129
<i>e) Mécanisme d'action</i>	130
4°) Propriétés pharmacocinétiques	131
<i>a) Absorption, concentration plasmatique et biodisponibilité</i>	131
<i>b) Distribution</i>	131
<i>c) Métabolisme et élimination</i>	131
<i>d) Influence de l'insuffisance rénale et hépatique</i>	132
<i>e) Influence de l'âge et du sexe</i>	133
<i>f) Influence de l'alimentation</i>	133
5°) Efficacité thérapeutique	134
6°) Tolérance	136
<i>a) Effets indésirables généraux</i>	137
<i>b) Effets cardiovasculaires</i>	137
<i>c) Contre-indications</i>	138
<i>d) Interactions médicamenteuses</i>	138
<i>e) Grossesse et allaitement</i>	139
7°) Posologie et mode d'administration	139
8°) Présentation à l'officine	140
V- L'ELETRIPTAN	141
1°) Structure	141
2°) Propriétés pharmacologiques	141
3°) Propriétés pharmacocinétiques	142
<i>a) Absorption, concentration plasmatique et biodisponibilité</i>	142
<i>b) Distribution</i>	142
<i>c) Métabolisme et élimination</i>	142

LISTE DES TABLEAUX	176
BIBLIOGRAPHIE	178
TABLE DES MATIERES	192

B.U. SANTE
NANTES

Nom – Prénoms : OUVRARD Amandine Marie

Titre de la thèse : Les triptans dans le traitement de la migraine :
les nouvelles molécules apportent-elles un bénéfice
thérapeutique ?

Résumé de la thèse :

La maladie migraineuse est source de handicap dans la vie quotidienne, avec altération de la qualité de vie chez de nombreux patients.

Depuis quelques années, une nouvelle classe pharmacologique a vu le jour pour le traitement de la crise de migraine : les triptans. Ceux-ci découlent directement de la physiopathologie présumée de la migraine impliquant le modèle neurovasculaire. Les triptans se fixent spécifiquement sur les récepteurs sérotoninergiques $5HT_{1B/1D}$, entraînant une vasoconstriction des artères intracrâniennes et diminuant l'inflammation neurogène.

Tous les triptans sont pharmacologiquement semblables dans leur mode d'action mais ils se différencient par leurs propriétés pharmacocinétiques.

L'efficacité d'un triptan variant d'un patient à l'autre voire d'une crise à l'autre, il est impossible de prédire la réponse clinique d'un patient à un triptan donné ; la diversité des molécules est donc nécessaire du fait d'une grande variabilité individuelle dans la migraine.

MOTS CLES : migraine, triptans, récepteurs sérotoninergiques $5HT_{1B/1D}$,
différences pharmacocinétiques, formes galéniques,
stratégie thérapeutique

JURY

PRESIDENT : Monsieur JUGE Marcel, Maître de conférence de pharmacocinétique

ASSESEURS : Madame GRIMAUD Nicole, Maître de conférence de pharmacologie
Monsieur MARCHAND Patrice, Pharmacien

Adresse de l'auteur : 27 rue des meuniers
85260 L'HERBERGEMENT

Nom – Prénoms : OUVRARD Amandine Marie

Titre de la thèse : Les triptans dans le traitement de la migraine :
les nouvelles molécules apportent-elles un bénéfice
thérapeutique ?

Résumé de la thèse :

La maladie migraineuse est source de handicap dans la vie quotidienne, avec altération de la qualité de vie chez de nombreux patients.

Depuis quelques années, une nouvelle classe pharmacologique a vu le jour pour le traitement de la crise de migraine : les triptans. Ceux-ci découlent directement de la physiopathologie présumée de la migraine impliquant le modèle neurovasculaire. Les triptans se fixent spécifiquement sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1B/1D}, entraînant une vasoconstriction des artères intracrâniennes et diminuant l'inflammation neurogène.

Tous les triptans sont pharmacologiquement semblables dans leur mode d'action mais ils se différencient par leurs propriétés pharmacocinétiques.

L'efficacité d'un triptan variant d'un patient à l'autre voire d'une crise à l'autre, il est impossible de prédire la réponse clinique d'un patient à un triptan donné ; la diversité des molécules est donc nécessaire du fait d'une grande variabilité individuelle dans la migraine.

MOTS CLES : migraine, triptans, récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1B/1D},
différences pharmacocinétiques, formes galéniques,
stratégie thérapeutique

JURY

PRESIDENT : Monsieur JUGE Marcel, Maître de conférence de pharmacocinétique

ASSESEURS : Madame GRIMAUD Nicole, Maître de conférence de pharmacologie
Monsieur MARCHAND Patrice, Pharmacien

Adresse de l'auteur : 27 rue des meuniers
85260 L'HERBERGEMENT