

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 14 septembre 2018  
Par Melle GAMBIER Céline**

---

**ENTRE INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET PRISE EN CHARGE DE  
LA MIGRAINE : COMMENT FAIRE LE TRI ?**

---

**Membres du jury :**

**Président** : Mr DINE Thierry, Professeur de pharmacie clinique à la Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille 2, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Loos-Haubourdin.

**Assesseur** : Mr FRIMAT Bruno, Maître de conférences associé en pharmacie clinique, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille 2, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Lens.

**Membre(s) extérieur(s)** : Mme PANDIT Isabelle, Pharmacien titulaire à la Pharmacie HERWYN à Denain





## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CE

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie

M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Mr Frimat Bruno de m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse et de m'avoir guidée tout au long de ce parcours. Ses conseils m'ont été précieux afin d'élaborer cette thèse.

Je voudrais déclarer ma gratitude envers les membres du jury, Mr Dine et Mme Pandit, pour avoir évalué mon travail.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à Mr Leggett Bruno, pour son aide inestimable à la relecture et à la correction de ma thèse.

J'adresse mes remerciements à toutes les personnes qui m'ont assistée dans sa réalisation.

Pour terminer, merci à toute ma famille, en particulier à mes parents sans qui rien n'aurait été possible. Ils m'ont permis de réaliser mes études et ils m'ont toujours soutenue même dans les moments difficiles. Merci également à mes collègues et amies pour leurs encouragements. Et enfin, merci à mon conjoint pour son soutien et son amour.

# Sommaire

Remerciements .....	9
Sommaire .....	10
Introduction.....	12
I. La maladie migraineuse.....	13
A. Epidémiologie <sup>5, 6, 7, 10, 13, 15, 16, 92</sup> .....	13
B. La classification des céphalées .....	14
C. Les tableaux cliniques et leur diagnostic.....	16
1. Généralités <sup>1, 2, 6</sup> .....	16
2. La démarche diagnostique <sup>4, 5, 6, 9, 11</sup> .....	16
3. Les tableaux cliniques.....	18
D. Physiopathologie .....	23
1. Les théories du mécanisme de la migraine <sup>6, 7, 10</sup> .....	23
2. Le mécanisme de l'aura migraineuse <sup>6, 7, 10</sup> .....	24
3. Le mécanisme de la céphalée migraineuse <sup>6, 7, 10</sup> .....	26
E. Les impacts, évolution et complications .....	31
1. Evaluation de la migraine <sup>5, 6, 9</sup> .....	31
2. Complications de la migraine .....	35
II. Les thérapeutiques <sup>6, 7, 9, 14</sup> .....	38
A. Les traitements de la crise migraineuse <sup>6, 10, 14, 17</sup> .....	38
1. Les traitements non spécifiques <sup>2, 3, 5, 6, 10</sup> .....	38
2. Les traitements spécifiques.....	42
3. La stratégie thérapeutique <sup>1, 6, 24</sup> .....	50
B. Les traitements de fond de la migraine <sup>1, 2, 5, 6, 9, 10</sup> .....	52
1. Les traitements non spécifiques.....	53
2. Les anti-migraineux spécifiques <sup>5, 24</sup> .....	56
3. Stratégie thérapeutique <sup>5, 6, 9, 10, 24</sup> .....	58
C. Les nouvelles perspectives <sup>30, 31, 32, 33, 34, 35, 39</sup> .....	62
1. Les anticorps anti-CGRP <sup>41, 42, 90</sup> .....	65
2. Antagonistes des récepteurs au CGRP : les gepants <sup>38</sup> .....	67
3. Inhibiteur de la dépression corticale <sup>33, 45</sup> .....	69
4. Agonistes des récepteurs 5-HT1F <sup>35, 36, 37, 39</sup> .....	70
5. Agonistes des récepteurs opioïdes delta <sup>44</sup> .....	70
6. Autres <sup>35, 40, 39</sup> .....	71
III. Iatrogénie .....	74
A. Les mécanismes d'interaction médicamenteuse <sup>57, 58, 67, 83, 84</sup> .....	74

1.	Généralités .....	74
2.	Gestion des interactions médicamenteuses .....	76
B.	Les interactions médicamenteuses dans la migraine.....	78
1.	Médicaments de la crise migraineuse.....	78
2.	Médicaments de fond de la migraine .....	94
3.	Association des antimigraineux.....	106
IV.	Analyse d'ordonnance.....	110
A.	Cas de comptoir n°1 .....	110
B.	Cas de comptoir n°2 .....	114
C.	Cas de comptoir n°3 .....	119
D.	Cas de comptoir n°4 .....	123
V.	Réalisation d'une brochure patient <sup>111, 112, 113, 115-133</sup> .....	127
	Conclusion .....	129
	Annexe.....	130
	Table des illustrations.....	146
	Table des tableaux.....	147
	Bibliographie .....	148

## Introduction

Avec près de trois cents millions de crises migraineuses recensées chaque année en France, cette maladie constitue un véritable enjeu de santé publique. La prise en charge de la migraine nécessite notamment un diagnostic médical précis et un traitement adapté. Néanmoins, très peu de malades sont suivis par un professionnel de santé. Ces patients se tournent donc vers l'automédication pour se soigner.

De nos jours, la prise d'un médicament est trop souvent banalisée. Cependant avec ou sans prescription, l'utilisation d'un médicament n'est pas sans conséquence. Cette banalisation minimise les risques encourus par le patient. On parle ainsi d'iatrogénie médicamenteuse : elle désigne l'ensemble des effets indésirables induits par un médicament. Outre les effets inévitables tels que les allergies ou les effets indésirables propres aux médicaments, certains risques iatrogènes sont évitables. Chaque année, l'iatrogénie médicamenteuse entraîne environ un million de journées d'hospitalisation pour près de cent trente mille patients en France. Dans 20% des cas, c'est une interaction médicamenteuse qui est en cause.

Dans ce contexte, le pharmacien a un rôle majeur pour prévenir les risques iatrogènes. Tout d'abord, il participe à donner la bonne information aux patients sur la prise de ses traitements. Puis, il détecte les interactions entre différents médicaments. Ainsi, afin d'aider au mieux le patient, il est nécessaire d'associer une prise en charge adaptée, un dépistage et une vigilance face aux interactions médicamenteuses.

Dans un premier temps, nous aborderons la maladie migraineuse dans sa globalité. Nous allons détailler les différents tableaux cliniques de la maladie, son diagnostic, sa physiopathologie et ses impacts. Ensuite, nous verrons les différents traitements actuellement disponibles, les stratégies thérapeutiques possibles et les avancées dans ce domaine. Pour finir, nous analyserons les interactions médicamenteuses potentielles avec les antimigraineux. Pour illustrer cette dernière partie, nous commenterons quelques cas pratiques et nous présenterons une brochure destinée au patient.

# I. La maladie migraineuse

## A. Epidémiologie <sup>5, 6, 7, 10, 13, 15, 16, 92</sup>

La migraine est une maladie universelle : sa prévalence est comprise entre 17 et 21 % (Etude Henry en 2002, Etude FRAMIG I en 1999, Etude FRAMIG II en 2000 et FRAMIG III en octobre 2003). En France, les études dénombrent entre cinq et huit millions de migraineux. Cette pathologie peut affecter aussi bien le jeune enfant que la personne âgée. Mais elle semble surtout toucher l'adulte entre 30 et 49 ans ; que ce soit en termes de fréquence ou de sévérité des crises. En effet, la migraine débute dans 90 % des cas avant l'âge de 40 ans. Dans le cas contraire, une découverte tardive de la maladie migraineuse doit amener à rechercher une cause de céphalée secondaire.

En outre, la femme est davantage concernée que l'homme avec un sexe ratio de trois pour un. Ce qui laisse supposer qu'un lien hormonal participe également au mécanisme d'apparition.

Chez l'enfant, le diagnostic peut être très précoce, particulièrement en cas de migraine hémiplégique familiale (environ 5 % des enfants de moins de cinq ans en sont atteints). Cependant le diagnostic reste difficile à poser lorsque l'enfant ne peut pas encore s'exprimer. Il faut savoir que dans 60 % des cas, les migraines de l'enfance persistent à l'âge adulte et que 70 % des patients migraineux ont des antécédents familiaux.

Quant au diagnostic chez l'adulte, 30 à 40 % des patients traitent d'emblée leurs céphalées par automédication sans savoir que ce sont des migraines. Lorsqu'un diagnostic médical est établi, seuls 20 % des patients restent suivis pour leurs crises. Ces chiffres révèlent ainsi la difficulté de prise en charge de la maladie migraineuse. Au final, près de 80% des sujets migraineux ont recours à des prescriptions anciennes ou à l'automédication à défaut d'un réel suivi médical.

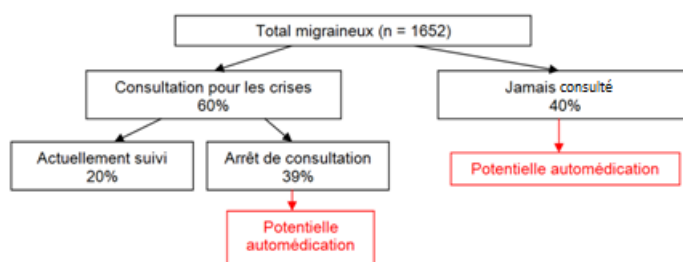


Figure 1. Mauvaise prise en charge de la migraine [13]

Par ailleurs, la maladie migraineuse constitue un véritable handicap. Les crises migraineuses ont notamment un retentissement sur les activités de la vie quotidienne : 75 % des sujets concernés par cette pathologie souffrent d'une crise par mois à une crise par semaine, avec une intensité décrite comme forte à très forte.

Tableau 1. Comparaison de la fréquence des crises entre l'étude Grim, publiée en 1992 et et Grim II, publiée en 2002. [5]

	Inférieure à 1 par mois	1 par mois	1 tous les 15 jours	1 par semaine	Supérieure à 1 par semaine
Étude Grim, 1992 (21)	17 %	32 %	23 %	17 %	10 %
Étude Grim II (14)	16 %	35 %	20 %	14 %	15 %

Selon les études GRIMM et FRAGMIN, l'intensité des crises est dite « sévère » ou « très sévère » chez 48 à 74 % des patients. Une crise dure généralement entre deux et six heures chez la moitié des migraineux. Mais elle peut aussi durer jusqu'à quarante-huit heures chez 10 % des patients. C'est pourquoi, l'Organisation Mondiale de la Santé a classé la migraine en dix-neuvième position sur la liste des maladies invalidantes.

Avec près de trois cents millions de crises migraineuses recensées chaque année en France, la maladie migraineuse constitue un véritable enjeu de santé publique.

La prise en charge de cette pathologie nécessite notamment :

- un diagnostic médical précis selon les divers tableaux cliniques,
- une bonne compréhension des mécanismes d'action impliqués,
- un traitement adapté et une surveillance des effets iatrogènes potentiels suite à la consommation de médicaments prescrits ou non.

## B. La classification des céphalées

La céphalée est une douleur qui intéresse les médecins depuis des millénaires. Elle a longtemps été un mystère, mais au fil des années, des spécialistes ont tenté d'étendre leur savoir. En 1981, l'International Headache Society fut créée afin de regrouper les spécialistes de cette pathologie neurologique. Ils publient la première version de la classification en 1994. Cette classification différencie d'une part les céphalées primaires et d'autre part les céphalées secondaires. Au total, elle regroupe quatorze variétés de céphalées. A partir de ce moment, l'ensemble du corps médical va utiliser cette classification comme référence pour définir et diagnostiquer les céphalées.

Les critères de la classification vont par la suite être révisés en 2004 puis en 2013 compte tenu de la recherche, des progrès en thérapeutique et en imagerie. La plainte céphalique est une sur-spécialisation de la neurologie qui regroupe de nombreuses autres spécialités (ORL, ophtalmologie, psychiatrie...). La céphalée est par définition une douleur siégeant au niveau de la tête, soit de localisation crânienne (frontale haute, pariétale, temporale, occipitale), soit de localisation faciale. Les céphalées primaires touchent quasiment la moitié de la population, on distingue la migraine pour environ 20% et les céphalées de tension pour environ 30%.

La classification de l'international headache society établie en 2013 comprend :

Partie 1 : les céphalées primitives

1. Migraine (avec ou sans aura)
2. Céphalée de tension
3. Algies vasculaires de la face et autres céphalées trigéminales
4. Autres céphalées primitives

Partie 2 : Céphalées secondaires

1. Céphalées attribuées à un traumatisme ou à une blessure à la tête et au cou
2. Céphalées attribuées à une pathologie vasculaire crânienne ou cervicale
3. Céphalées attribuées à une pathologie intracrânienne non vasculaire
4. Céphalées attribuées à une substance ou à son sevrage
5. Céphalées attribuées à une infection
6. Céphalées attribuées à un trouble de l'homéostasie
7. Céphalées ou douleurs faciales attribuées au désordre du crâne, du cou, des yeux, des oreilles, du nez, des sinus, des dents, de la bouche ou d'une autre structure faciale ou cervicale.
8. Céphalées attribuées à une pathologie psychiatrique

Partie 3 : Neuropathies crâniennes douloureuses, autres douleurs faciales et autres céphalées

13. Neuropathies crâniennes douloureuses et autres douleurs faciales
14. Autres céphalées

Les causes de la douleur céphalique sont nombreuses et leurs symptômes sont très fréquents en pratique médicale ce qui explique les difficultés de diagnostic.

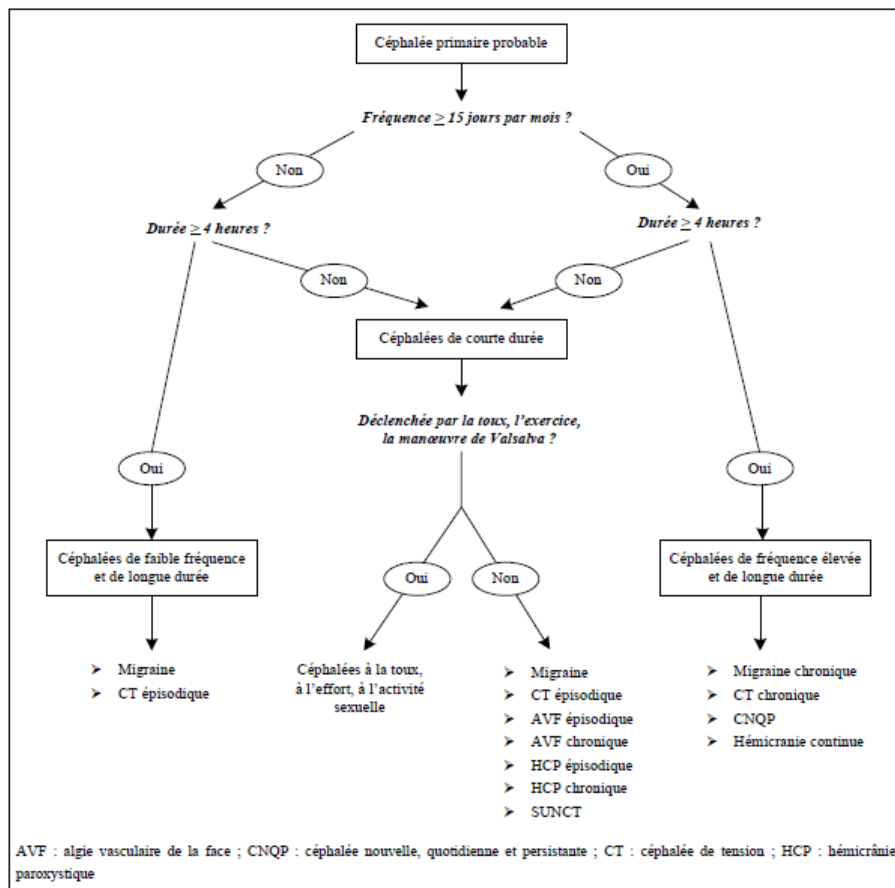


Figure 2. Diagnostic des céphalées primaires [46]

## C. Les tableaux cliniques et leur diagnostic

### 1. Généralités <sup>1, 2, 6</sup>

La migraine est une maladie fluctuante due à un désordre neurologique chronique. Elle se caractérise par une céphalée primaire évoluant par crises répétées de céphalées. En dehors de ces crises, le patient est asymptomatique. Cependant, c'est une maladie qui reste très invalidante compte tenu de l'intensité, de la fréquence et de la durée des crises. En effet, la céphalée peut durer de quelques heures à quelques jours, pouvant obliger le patient à cesser toutes ses activités. Les caractéristiques de la céphalée migraineuse sont variables d'un patient à l'autre mais peuvent aussi varier chez un même patient au cours du temps. Avec l'âge, les céphalées deviennent moins sévères, moins pulsatiles et plus cervicalgies.

### 2. La démarche diagnostique <sup>4, 5, 6, 9, 11</sup>

Le diagnostic de la migraine doit être fait d'une manière rigoureuse car malgré le caractère bénin de la maladie, la migraine est très handicapante pour les patients et reste encore aujourd'hui sous diagnostiquée.

Le diagnostic est principalement basé sur l'interrogatoire du patient, souvent en dehors d'une crise, lorsque ce dernier est totalement asymptomatique. La démarche



diagnostique doit être menée minutieusement par le médecin, et il en va de même au comptoir lorsque le pharmacien est amené à conseiller une personne se disant migraineuse.

Tout d'abord, le médecin ou le pharmacien doit interroger le patient sur ces céphalées et consulter son agenda des céphalées :

- L'âge de début des céphalées
- Leurs fréquences, le caractère continu ou discontinu, la durée des crises
- L'horaire de survenue (diurne, nocturne)
- Les circonstances d'apparition
- La localisation initiale et les irradiations
- Le type de douleur, l'intensité, et la durée
- L'évolution (aggravation, soulagement)
- Les facteurs aggravant, soulageant, déclenchant
- Les signes associés
- Les traitements déjà pris, et leurs effets

Ensuite, l'examen clinique recherche les signes généraux mais surtout l'absence de signes neurologiques (trouble de la vigilance, confusion, trouble méningé...), d'anomalie artérielle, d'anomalie ORL, d'anomalie ophtalmologique ou stomatologique. Cet examen clinique permet d'éliminer toutes les causes de céphalée secondaire.

Tableau 2. Les signes d'alerte du diagnostic des céphalées [46]

Drapeau rouge	Diagnostics à évoquer	Investigations possibles
Céphalée de début brutal	Hémorragie méningée, saignement intratumoral ou d'une MAV <sup>(*)</sup>	Neuroimagerie Ponction lombaire (selon la neuroimagerie)
Aggravation de la céphalée	Tumeur cérébrale, hématome sous-dural, abus médicamenteux	Neuroimagerie
Céphalée avec une maladie systémique (fièvre, raideur du cou, éruption cutanée...)	Méningite, encéphalite, maladie de Lyme, infection systémique, angiopathie inflammatoire	Neuroimagerie Ponction lombaire Biopsie Tests sanguins
Signes neurologiques focaux, ou symptômes autres que ceux d'une aura visuelle ou sensorielle typique	Tumeur cérébrale, MAV, angiopathie inflammatoire	Neuroimagerie Tests sanguins
Œdème papillaire	Tumeur cérébrale, pseudotumeur, encéphalite, méningite	Neuroimagerie Ponction lombaire (selon la neuroimagerie)
Exagération de la douleur par la toux, l'effort physique, ou la manœuvre de la Valsava	Hémorragie méningée, tumeur	Neuroimagerie Ponction lombaire à discuter
Grossesse ou post-partum	Thrombose d'une veine corticale ou d'un sinus crânien	Neuroimagerie
Céphalée d'un nouveau type chez un patient atteint : - d'un cancer - d'une maladie de Lyme - d'une infection par le HIV	Métastase Méningoencéphalite Infection opportuniste, tumeur	Neuroimagerie et ponction lombaire

Le médecin doit rester vigilant car une association demeure possible entre la migraine et une autre pathologie. Une migraine à caractère inhabituel, soit par son apparition brutale, son intensité, sa résistance au traitement ou soit par une anomalie de l'examen clinique doit faire rechercher une autre cause comme par exemple une hémorragie méningée, une rupture d'anévrisme... Les examens complémentaires ont une place dans le diagnostic étiologique uniquement dans ces cas là. Ils ne sont donc pas indiqués lors d'une migraine définie selon les codes de l'International Headache Society.

Le diagnostic de migraine n'est jamais posé lors du premier épisode de céphalée. Il doit se baser sur les critères diagnostiques de la classification internationale des céphalées de l'International Headache Society. Selon cette classification, le diagnostic peut être posé dès lors que le patient a souffert d'au minimum cinq crises. Cependant, une application trop drastique des critères diagnostiques pourrait priver certains patients d'une prise en charge thérapeutique spécifique.

Chez le sujet âgé, un diagnostic de migraine ne doit pas être posé sans aucun antécédent personnel ou familial, surtout si la première crise est précédée d'une aura. Dans cette éventualité, il est nécessaire de rechercher la possibilité d'une autre étiologie.

### **3. Les tableaux cliniques**

#### **3.1 Migraine sans aura** <sup>3, 4, 5, 6, 10, 11, 12</sup>

La migraine sans aura est la forme la plus fréquente de migraine. Elle est diagnostiquée à l'aide de cinq critères établis par l'IHS, avec la normalité de toutes les explorations en dehors de la crise [annexe 1].

En fonction des patients, un prodrome peut être observé quelques heures à quelques jours avant le début de la crise. Le patient peut ressentir des symptômes psychologiques tels que des troubles de l'humeur, une asthénie ou une somnolence, et parfois une raideur de la nuque, une fringale et bien d'autres signes.

La céphalée migraineuse s'installe de manière progressive et atteint son paroxysme en deux à quatre heures. Elle est pulsatile et d'intensité variable : les patients la décrivent comme des battements cardiaques ou des coups de marteau. Elle est souvent unilatérale mais elle peut être diffuse ou bilatérale, d'emblée ou le devenir. Elle peut changer de côté ou non, tout en sachant que le changement de côté d'une crise à l'autre est un bon signe d'absence de lésion organique. Le début nocturne de la migraine est fréquent car le tronc cérébral est très actif pendant le sommeil. Quand le patient se réveille avec une migraine, elle est en général intense et difficile à calmer par un traitement mais par contre le sommeil peut permettre de la faire disparaître. Sans traitement, la durée moyenne d'une céphalée est de quatre à

soixante-douze heures. Elle est exacerbée par l'activité physique, les mouvements quotidiens ; et par opposition elle est améliorée par le repos, l'immobilité, l'occlusion des yeux. Les douleurs sont souvent fronto-temporales et décrites comme rétro-orbitaires par les patients avec une irradiation possible au niveau de la mâchoire, de la face, des dents, du cou et des épaules.

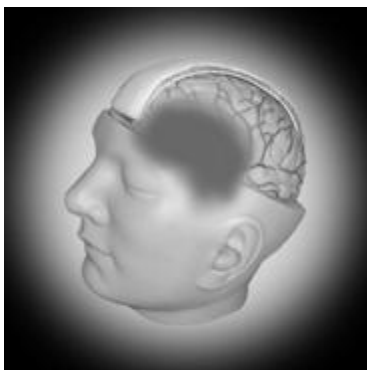


Figure 3. Zone douloureuse lors de la migraine [3]

La céphalée est associée la plupart du temps à des signes fonctionnels, mais ils ne sont pas constants d'une crise à l'autre. En majorité, les patients souffrent de troubles digestifs accompagnés, ou non de photophobie, de phonophobie, d'osmophobie. Des symptômes peu spécifiques sont aussi observés comme un manque de concentration, une asthénie, des vertiges, une vision floue ou encore des troubles cardiovasculaires avec une hypotension et une pâleur du visage.

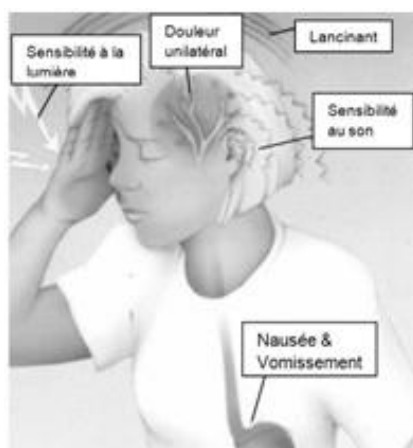


Figure 4. Les symptômes de la migraine [3]

La sévérité de la crise migraineuse dépend de la sévérité de la céphalée mais aussi de la sévérité des signes associés. La crise peut être suivie d'un post-drome : le patient somnole, il est fatigué et irritable.

En termes de clinique, les critères de l'IHS distinguent deux types de migraine sans aura :

- La migraine stricte : contenant les cinq critères [annexe 1]
- La migraine probable : contenant au minimum trois critères avec un examen clinique parfaitement normal.

D'après les recommandations de l'HAS, la migraine probable justifie de la même prise en charge que la migraine stricte.

### **3.2 Migraine avec aura**<sup>1, 3, 4, 6, 10, 11</sup>

La migraine avec aura est plus rare, elle touche environ 20 % des patients. Il faut au minimum deux crises de migraine avec aura pour poser le diagnostic selon l'IHS [annexe 2]. La migraine avec aura est dite pure lorsque les crises migraineuses sont toujours associées à une aura. Mais la plupart du temps, c'est une alternance de migraine avec et sans aura.

Comme pour la migraine sans aura, la crise est précédée de quelques heures à quelques jours d'un prodrome. Puis l'aura se manifeste : c'est un dysfonctionnement cérébral transitoire et réversible. Ce trouble neurologique focal s'installe lentement dans le temps et dans l'espace en cinq à vingt minutes. Ce phénomène est appelé la marche migraineuse, son extension est progressive. Une aura va durer entre cinq minutes et une heure maximum. Néanmoins, plusieurs auras peuvent se succéder dans le temps et ainsi dépasser une heure de manifestation.

Les troubles neurologiques se manifestent par des troubles visuels, sensitifs, aphasiques, ou encore des troubles moteurs. Ils peuvent être isolés ou associés entre eux.

Dans la grande majorité, les aura comportent des troubles visuels. Les troubles sensitifs, aphasiques et moteurs sont pratiquement toujours associés aux signes visuels. En effet, les aura sensitives ou aphasiques pures sont exceptionnelles. De ce fait, lorsqu'elles se produisent, on ne doit pas écarter la possibilité d'une autre étiologie.

Les troubles visuels ont une topographie homonyme : ils touchent un ou les deux héli-champs latéraux des deux yeux. La topographie peut être unilatérale homonyme c'est-à-dire que lorsque les yeux sont fermés en alternance, le trouble touche le même héli-champ. L'aura est toujours bi-oculaire sauf s'il s'agit d'une migraine rétinienne.

Premièrement, les troubles visuels peuvent se manifester par un scotome scintillant : c'est un point lumineux, une tâche aveugle bordée d'un arc brillant. Il est formé de lignes brisées ou de zigzags rappelant les lignes de fortification à la Vauban. Cette tâche aveugle apparaît au centre du champ visuel, puis elle s'agrandit vers la périphérie par un côté. Le scotome respecte la topographie hémianopsique : le scintillement occasionne un aveuglement avec une diminution voire même une perte temporairement de la vue. Les images ne sont donc plus perçues latéralement, soit à droite soit à gauche. De plus le scintillement persiste les yeux fermés à une fréquence de huit à dix éclairs par seconde. La vision redevient normale du centre à

la périphérie. Ce dérèglement visuel touche les deux yeux et peut durer entre dix à trente minutes.



Figure 5. Aura visuelle typique (Site internet de l'université de Saint-Luc de Bruxelles)

Deuxièmement, les troubles visuels peuvent apparaître sous forme de phosphènes. Ce sont des phénomènes visuels positifs : des tâches lumineuses, des boules, des étoiles, ou des flashes qui persistent les yeux fermés. Ils se répètent plusieurs fois de manière extensive ou non, leur taille est variable et ils peuvent rester fixes ou être mobiles en se déplaçant d'un champ visuel à l'autre. Souvent, ils sont antérieurs à un scotome.



Figure 6. Phosphènes [3]

Enfin, des manifestations visuelles déficitaires peuvent survenir de manière progressive ou brutale. Soit la vision devient floue, soit il apparaît une hémianopsie latérale homonyme complète qui peut dans de rares cas se terminer par une cécité corticale totale. D'autres personnes, les enfants surtout, auront des troubles de la perception avec des hallucinations visuelles complexes : une métamorphopsie, une inversion des images, une micro ou macropsie...

Des troubles sensitifs sont observés dans un tiers des migraines avec aura. Ils débutent au niveau de la main, remontent progressivement le long du bras et

passent ensuite à l'hémiface homolatérale avec une prédilection pour le contour des lèvres, de la langue et des joues. Le tronc et les membres inférieurs sont fréquemment épargnés. Le plus souvent, ce sont des fourmillements, des engourdissements mais le patient peut aussi souffrir d'hypoesthésie.

Les troubles aphasiques sont responsables d'une altération de l'expression sans endommager la compréhension : le patient cherche ses mots, le débit verbal est diminué.

Les troubles moteurs se manifestent par un déficit moteur unilatéral de type hémiparésie ou même une hémiplégie. Ces troubles moteurs s'associent dans la majorité des cas à des troubles sensitifs et visuels, et sont impliqués dans la migraine hémiplégique familiale et sporadique.

Un diagnostic différentiel doit être réalisé lorsque l'aura est dite atypique, soit par sa description, son mode d'installation, ou sa durée. Des examens complémentaires doivent être réalisés. En présence d'une anomalie lors de ces examens, un autre diagnostic que la migraine doit être envisagé, et surtout si le patient est âgé de plus de 40 ans ou que l'aura n'est pas suivie d'une céphalée.

En général, les symptômes de l'aura et le type de crise varient d'une crise à l'autre chez un même patient. Habituellement, la céphalée apparaît immédiatement après l'aura ou après un intervalle libre d'une heure maximum. L'aura et la céphalée peuvent aussi s'installer au même moment et voir dans de rare cas, la céphalée se présente avant l'apparition de l'aura. Environ 4 à 6 % des patients peuvent aussi présenter des crises de migraines avec aura sans céphalée.

Lorsqu'elle est présente, la céphalée est plus légère, et plus brève que lors d'une crise de migraine sans aura. Elle s'installe de manière progressive en atteignant son paroxysme en deux à quatre heures, puis elle se stabilise pour disparaître grâce au sommeil. Elle peut être suivie d'un post-drome avec une fatigue, une somnolence ou une irritabilité. Quand la céphalée est unilatérale, elle siège du côté opposé de l'aura.

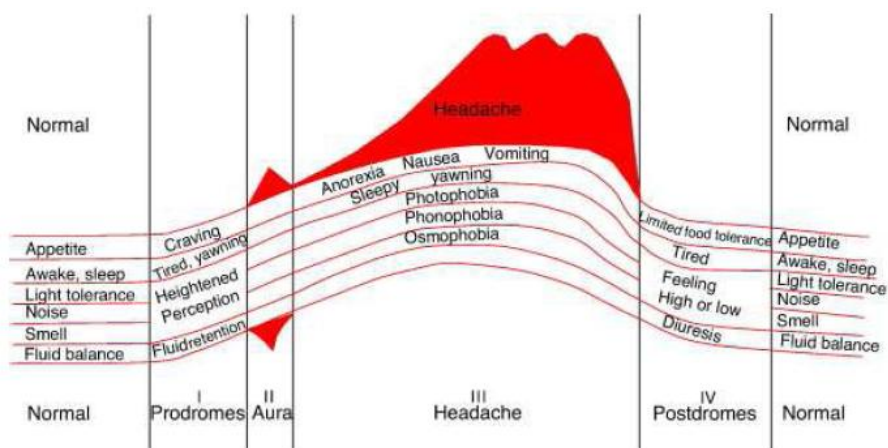


Figure 7. Les différentes phases de la migraine [1]

### **3.3 Migraine hémiplégique familiale et sporadique**<sup>6, 10, 11</sup>

La migraine hémiplégique familiale et sporadique est une migraine héritée via un mode de transmission autosomique dominant [annexe 3]. Ces migraines débutent dans l'enfance, l'adolescence ou chez le jeune adulte. Elles sont diagnostiquées grâce à un antécédent familial parmi les apparentés au premier ou au second degré. La migraine est dite hémiplégique sporadique lorsqu'aucun cas n'a été détecté dans la famille. Le diagnostic clinique peut être confirmé à l'aide d'un test génétique positif et nécessite dans certains cas des examens complémentaires comme l'électroencéphalogramme, l'imagerie cérébrale, et la ponction lombaire.

Lors de l'aura, les patients souffrent d'une hémiparésie ou d'une hémiplégie. Les troubles moteurs unilatéraux sont en général modérés et durent entre cinq minutes et vingt quatre heures. Ils sont associés ou non à des troubles sensitifs, visuels et aphasiques homolatéraux. L'aura est suivie la plupart du temps d'une céphalée migraineuse ou non migraineuse, mais parfois l'aura n'est pas succédée de céphalée. Chez 40 % des patients, des crises sévères et inquiétantes peuvent survenir comme des comas, des troubles de la conscience. Toutefois, la récupération en neuroimagerie est totale après la crise.

### **3.4 Migraine rétinienne**<sup>6, 10, 11</sup>

La migraine rétinienne est caractérisée par des troubles monoculaires de type déficit visuel [annexe 4]. En général, le scotome scintillant n'apparaît pas, mais une cécité monoculaire transitoire peut survenir. Ces troubles visuels doivent être suivis d'une céphalée migraineuse typique pour affirmer le diagnostic de migraine rétinienne d'après l'IHS. Un diagnostic différentiel doit être mené pour écarter les autres causes de cécité monoculaire, mais en cas de doute une exploration vasculaire et un traitement antiagrégant plaquettaire seront mis en place.

## **D. Physiopathologie**

### **1. Les théories du mécanisme de la migraine**<sup>6, 7, 10</sup>

La physiopathologie de la migraine a longtemps été source de diverses théories qui aujourd'hui ont été plus au moins validées.

Les théories historiques sont :

- La théorie vasculaire de Wolff (en 1963) : l'aura serait liée à une vasoconstriction artérielle locale induisant une ischémie cérébrale transitoire. Par opposition, la céphalée serait due à une vasodilatation artérielle : la vasodilatation engendre l'activation des nocicepteurs périvasculaires.

- La théorie neuronale de Leao (en 1944) : l'aura serait liée à une dépression corticale envahissante.
- L'origine trigémino vasculaire.

Cependant, ces théories cherchent à élucider le mécanisme de la crise migraineuse et non le mécanisme de la maladie migraineuse en elle-même. Actuellement, les études convergent pour expliquer la migraine comme une maladie neurovasculaire avec une hyperexcitabilité des neurones corticaux sous tendue par une susceptibilité génétique complexe et environnementale. Les gènes responsables assurent la régulation des canaux ioniques (calcium, sodium, potassium) qui conditionnent la stabilité de la membrane cellulaire des neurones. La crise se déclenche par une stimulation sensorielle intense. En effet, il y a une hyperexcitabilité ou une hyper-réponse du cortex visuel lors de la crise migraineuse. Elle serait due certainement au fait que les seuils d'inconfort olfactif et visuel sont abaissés chez de nombreux migraineux.

En ce qui concerne l'origine de la maladie migraineuse, la première théorie est la théorie anatomique du "générateur" de la migraine. Ce "générateur" serait situé au niveau de la calotte mésentérique et serait responsable du dysfonctionnement du tronc cérébral. Une tomographie par émission de positons lors d'une crise de migraine sans aura révèle notamment une zone d'activation spécifique dans le tronc cérébral. De plus, une dysfonction des noyaux de l'hypothalamus et du mésentérique pourrait expliquer les prodromes apparaissant chez certains migraineux.

La deuxième théorie est la théorie neurophysiologique : la maladie migraineuse serait la résultante de l'état d'hyperexcitabilité cérébrale. En effet, une étude électrophysiologique montre que le cerveau migraineux est différent d'un sujet normal : il existe une hyperesthésie sensorielle, une réactivité électro-encéphalographique amplifiée à la stimulation lumineuse, et un seuil abaissé à la stimulation magnétique intracrânienne. L'origine de cette hyperexcitabilité serait due à un déficit intracellulaire en magnésium ou à des mutations génétiques des canaux ioniques entraînant une libération excessive de glutamate dans la fente synaptique.

## **2. Le mécanisme de l'aura migraineuse**<sup>6, 7, 10</sup>

L'aura est liée à un dysfonctionnement transitoire cortical avec une ischémie focale. Cette ischémie induit une dépolarisation neuronale corticale par libération massive d'ions potassium et de glutamate dans le milieu extracellulaire. Ce dysfonctionnement peut être déclenché par différentes stimulations au niveau du cortex cérébral, de la rétine, de la moelle épinière et bien d'autres. La vague de dépression électrique progresse lentement à la surface du cortex cérébral, surtout au niveau du cervelet, des noyaux de la base, du thalamus et de l'hippocampe. Elle se propage de l'arrière à l'avant du cerveau. La dépolarisation s'étend à la substance grise à une vitesse de trois à six millimètres par minutes. Les troubles qui en



découlent dépendent de la zone du cortex touchée. La dépression corticale se propage à travers le cortex cérébral via des jonctions gap établies entre les neurones et les cellules gliales.

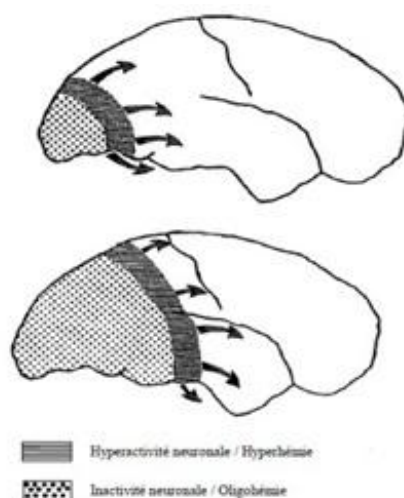


Figure 8. Propagation des modifications de l'activité neuronale et du débit sanguin lors d'une dépression corticale envahissante [14]

La « marche migraineuse » est la résultante d'une ou plusieurs vagues de dépression corticale chez les sujets prédisposés.

La dépression électrique s'accompagne d'une interruption transitoire de l'activité neuronale pendant cinq à vingt minutes avec une modification du débit sanguin. Cette modification de débit a un déplacement identique à la dépression corticale. Initialement, c'est une hyper-perfusion pendant une à cinq minutes. La plupart du temps, l'hyper-débit se situe au niveau postérieur ce qui explique pourquoi les aura visuelles sont plus fréquentes. Ensuite, apparaît une hypo-perfusion bilatérale partant des régions occipitales du cortex visuel, puis s'étendant progressivement vers les zones pariétales et temporales à une vitesse de deux à trois millimètres par minutes et ce pendant soixante à quatre-vingt dix minutes. L'hypo-perfusion apparaît avant le début des symptômes de l'aura mais persiste au-delà. Elle serait la conséquence d'un dysfonctionnement métabolique neuronal transitoire dû à la dépression corticale. En effet, l'hypofonctionnement neuronal entraînerait une diminution du métabolisme oxydatif et de façon passive une hypo-perfusion. Mais, l'hypo-débit pourrait aussi résulter de la vasoconstriction artériolaire.

La dépression corticale envahissante reflète un dysfonctionnement de l'unité neuro-vasculaire et constitue un stress majeur pour le cerveau. Elle entraîne la libération au niveau cortical de divers métabolites (acide arachidonique, monoxyde d'azote), d'ions ( $H^+$ ,  $K^+$ ), et des neurotransmetteurs (glutamate). Ces différentes molécules se diffusent localement et sensibilisent les afférences nociceptives trigéminales périvasculaires au niveau de la pie mère. En résulte l'activation du système Trigémino-Vasculaire, qui est lui responsable de la douleur céphalique.

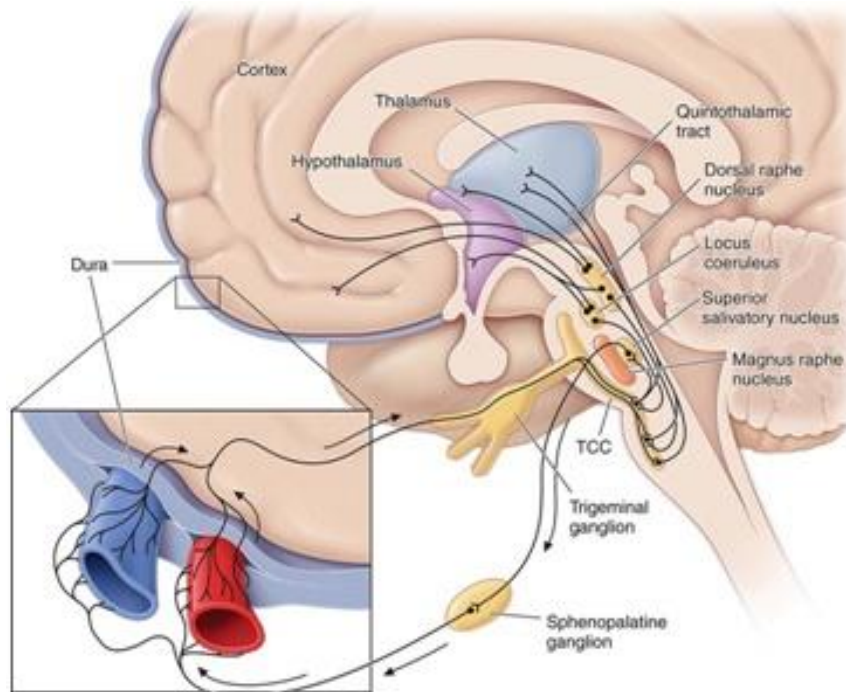


Figure 9. Système trigéminovasculaire [50]

### 3. Le mécanisme de la céphalée migraineuse <sup>6, 7, 10</sup>

La céphalée démarre après l'aura, toujours dans un contexte d'hypo-perfusion. Elle est due à l'activation anormale des terminaisons périvasculaires présynaptiques des neurones trigéminés. Le système trigéminovasculaire est constitué des nerfs trijumeaux innervant les méninges et les vaisseaux intracrâniens. Ces vaisseaux intracrâniens, pie-mériens et dure-mériens, peuvent envoyer une information douloureuse.

Les nerfs trijumeaux correspondent à la paire des nerfs V. Ce sont des nerfs mixtes : ils comprennent des fibres sensibles et des fibres motrices. Ils ont pour but d'assurer la sensibilité de la face et des méninges ainsi que la fonction de mastication. Ils émergent du tronc cérébral au niveau de la protubérance annulaire. Les corps cellulaires des fibres sensibles des nerfs trijumeaux sont situés au niveau du ganglion de Gasser ou ganglion trigéminal. En périphérie, ces neurones trigéminés comportent des récepteurs permettant de récolter le message sensitif vers le noyau sensitif du trijumeau puis vers les noyaux sensitifs du tronc cérébral : ces fibres vont amplifier le message douloureux.

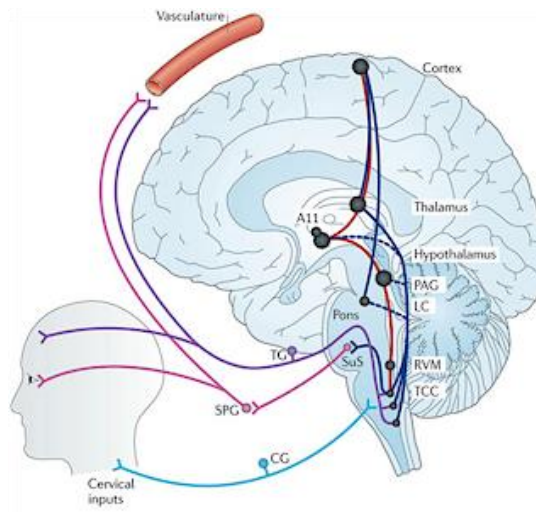


Figure 10. La convergence trigémino-cervicale [51]

TCC : noyau trigémino-cervical ; A11 : noyau de l'hypothalamus A11 ; PAG : substance grise périaqueducule ; RVM : rostral ventromedial medulla ; CG : ganglion cervical ; SPG : ganglion sphéno-palatin ; TG : ganglion trigéminal ; Sus : superior salivatory nucleus ; Pons : pont de varole ; LC : locus ceruleus

La racine sensitive du trijumeau comprend trois branches :

- Le nerf ophtalmique (ou V1) est responsable de l'innervation sensitive de la cornée et des méninges.
- Le nerf maxillaire (ou V2) est responsable de l'innervation sensitive de la partie moyenne de la face.
- Le nerf mandibulaire (ou V3) est responsable de l'innervation sensitive du territoire mandibulaire.

L'innervation de la tête et du cou est permise par d'autres nerfs comme le plexus cervical supérieur (C2). C'est un système interconnecté qui forme le complexe trigéminocervical.

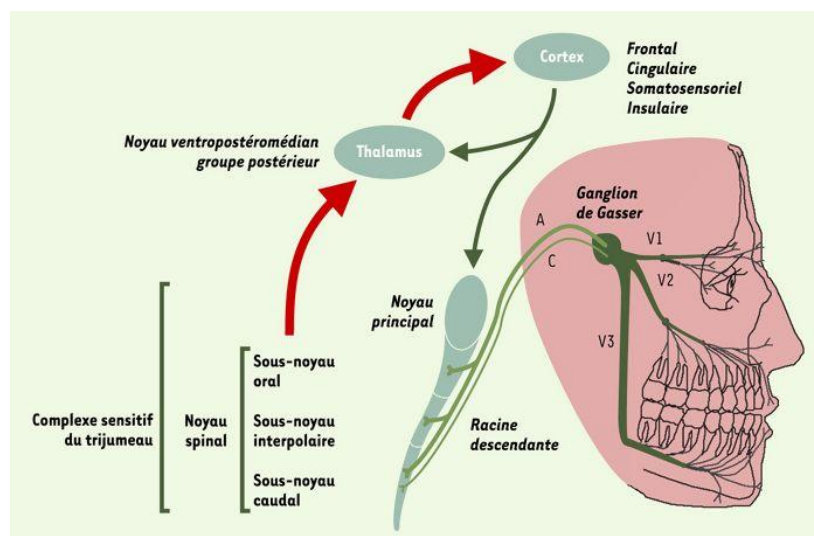


Figure 11. Organisation du complexe sensitif du trijumeau et ses connexions. [48]

Les flèches rouges illustrent les voies ascendantes issues du complexe sensitif du trijumeau ou du thalamus, et les flèches vertes les voies descendantes issues du cortex. A : fibres A ; C : fibres C ; V1 : nerf ophtalmique ; V2 : nerf maxillaire ; V3 : nerf mandibulaire

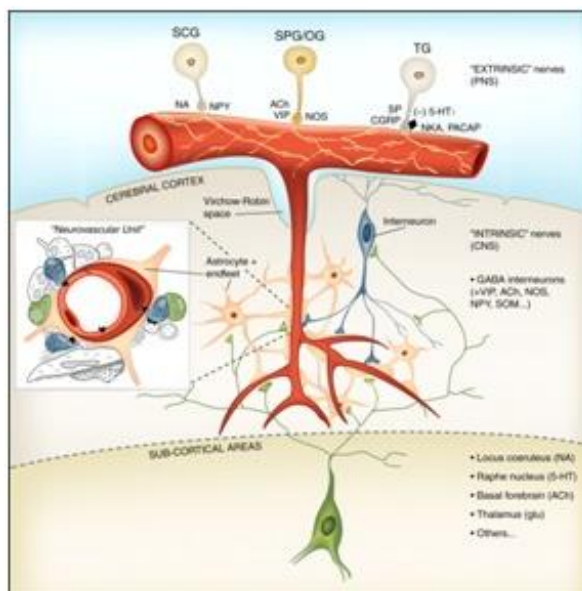


Figure 12. Régulation neuronale de la microcirculation [52]

PNS : système nerveux périphérique ; CNS : système nerveux central ; SCG : ganglion cervical supérieur ; SPG : ganglion sphéno-palatin ; OG : ganglion optique ; TG : ganglion trigéminal ; NA : noradrénaline ; NPY : neuropeptide Y ; VIP : peptide intestinal vasoactif ; ACh : acétylcholine ; NOS : oxyde nitrique synthase ; SP : substance P ; CGRP : peptide associé au gène de la calcitonine ; NKA : neurokinine A, PACAP : polypeptide activant l'adénylate cyclase hypophysaire ; 5HT : sérotonine.

Parallèlement à l'activation des neurones afférents au niveau du ganglion trigéminal et du noyau trigéminal caudal, des collatérales axonales des neurones sensitifs trigéminés sont à leur tour activées et entraînent la libération de neuropeptides vasoactifs dans l'espace périvasculaire de la dure-mère : le neurokinine A, la substance P, le peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP). Ces neuropeptides engendrent l'extravasation des protéines plasmatiques et une vasodilatation artérielle. L'extravasation est responsable de l'inflammation neurogène par la dégranulation des mastocytes et la libération de cytokines, et de médiateurs pro-inflammatoires. L'inflammation s'étend par conduction antidromique de l'influx généré par l'excitation.

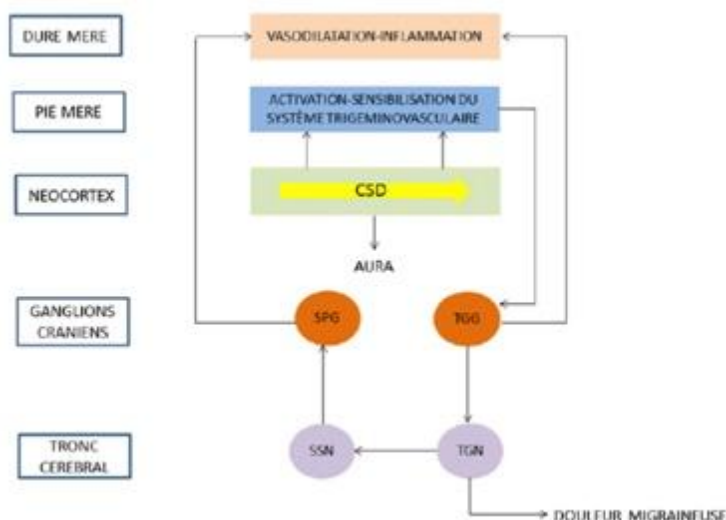


Figure 13. Physiopathologie de la migraine. (CSD : dépression corticale propagée ; TGG : ganglion trigéminal ; TGN : noyau caudal du tronc cérébral ; SSN : noyau salivaire supérieur ; SPG : ganglion sphéno-palatin) [33]

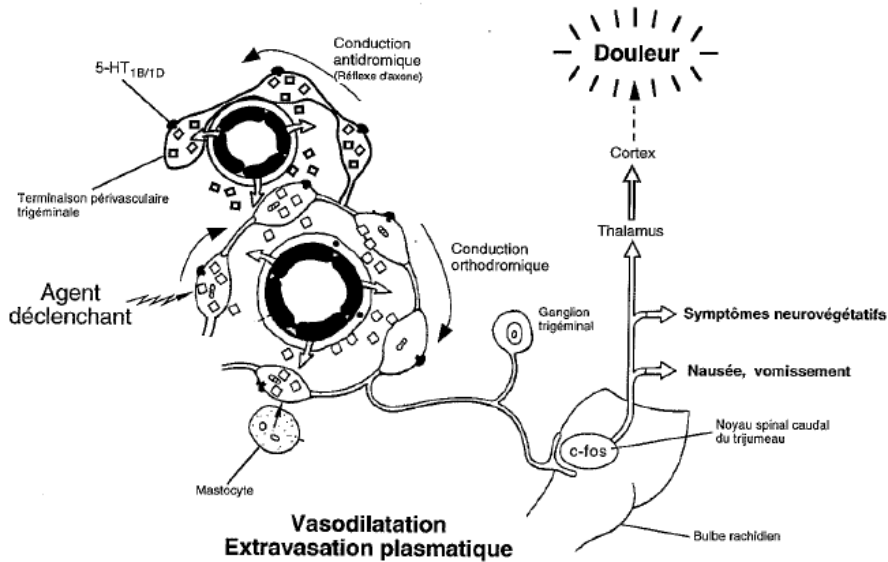


Figure 14. Mécanisme de la crise migraineuse [10]

Les fibres trigéminales du second ordre sont stimulées par ses substances algogènes libérées. Ces fibres sont à l'origine d'un influx nociceptif orthodromique vers le ganglion de Gasser et le noyau spinal du trijumeau. L'influx est ensuite relayé vers le thalamus puis le cortex qui déclenche la perception douloureuse. Certains neurones envoient des collatérales dans les noyaux bulbaires à l'origine des symptômes neurovégétatifs tels que les nausées et les vomissements.

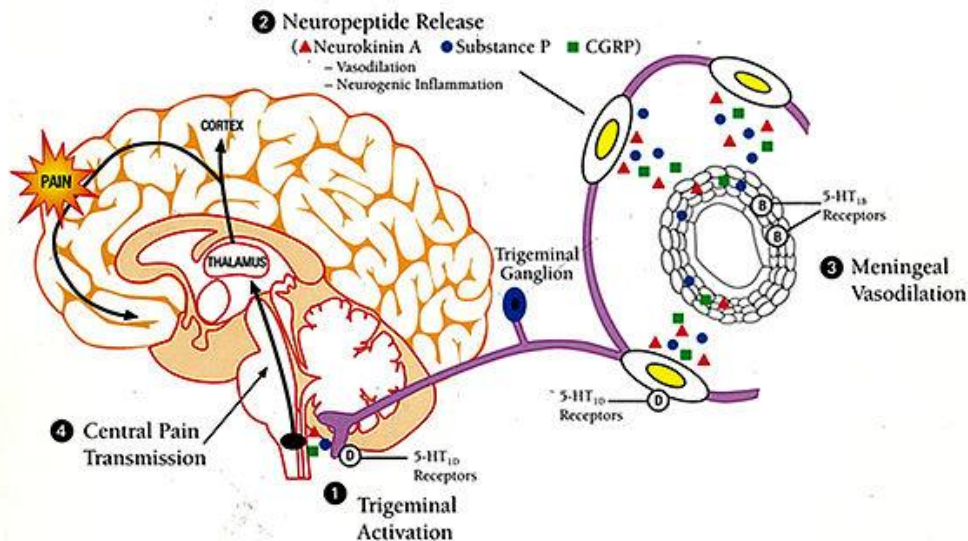


Figure 15. Mécanisme de la crise migraineuse [49]

A hauteur du tronc cérébral se trouve une boucle reflexe entre le trijumeau et les fibres parasympathiques qui se projettent sur les vaisseaux méningés. La stimulation du ganglion sphéno-palatinal occasionne une libération de substances vasodilatatrices comme le peptide vasoactif intestinal, le monoxyde d'azote, l'acétylcholine. En découle une vasodilatation avec une augmentation du débit sanguin et l'entretien de l'inflammation périsvasculaire (figure 12).

Lors de la crise, le débit sanguin cérébral augmente de manière modérée dans le cortex cingulaire, auditif et visuel associatif induisant la douleur, la photo et

phonophobie. Au niveau du tronc cérébral, le débit sanguin augmente dans une zone spécifique du mésencéphale (à proximité du raphé et du locus coeruleus) et reflète une hyperactivité neuronale controlatérale à la douleur. L'augmentation de débit sanguin cérébral pourrait être due à un dysfonctionnement des noyaux sérotoninergiques et noradrénergiques du tronc cérébral. Ces noyaux modulent les informations sensibles et projettent des efférences neuronales sur les vaisseaux sensibles intracrâniens. Mais l'augmentation du débit pourrait être aussi due à un dysfonctionnement d'un ou plusieurs des canaux ioniques dans certains noyaux du tronc cérébral.

La sérotonine est un acteur majeur dans les crises de migraine et dans sa prise en charge. En début de crise, la dégranulation des mastocytes et l'activation plaquettaire libèrent la sérotonine de manière soudaine et massive dans le système nerveux central. Les récepteurs sérotoninergiques sont impliqués dans le contrôle de l'activation trigéminovasculaire.

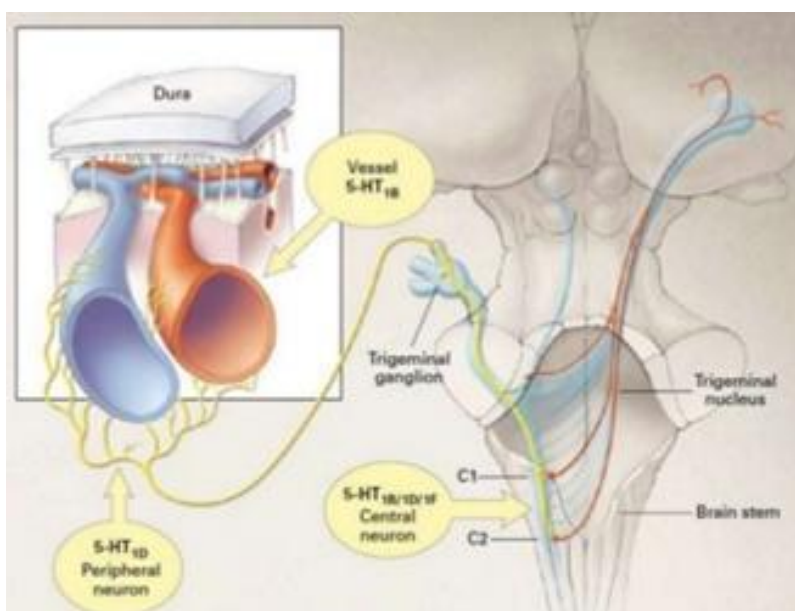


Figure 16. Sites d'action potentiels des Triptans dans le système trigéminovasculaire [53]

Certains médicaments de la crise migraineuse utilisent ce mécanisme pour diminuer la douleur de la céphalée. La stimulation du récepteur 5HT-1b des grosses artères intracrâniennes et méningées induit une vasoconstriction locale. La stimulation des récepteurs 5HT-1d et 5HT-1f des afférences trigéminées périvasculaires permet l'inhibition de la libération de neuropeptides algogènes. Ces mêmes récepteurs situés au niveau de la partie caudale du noyau du trijumeau, sont eux responsables d'une inhibition centrale. La stimulation des récepteurs 5HT-2 et 5HT-7 entraîne une vasodilatation. Chez les migraineux, la libération de sérotonine est due à la dégranulation répétée des plaquettes sanguines, tout en sachant qu'elles stockent 90% de la sérotonine circulante.

## E. Les impacts, évolution et complications

### 1. Evaluation de la migraine <sup>5, 6, 9</sup>

La migraine est une maladie très invalidante. L'handicap physique de la migraine est assimilable à celui de l'asthme mais avec un retentissement social et émotionnel plus important quelque soit l'âge du patient. La gravité du handicap dépend de la fréquence, de la durée, de l'intensité des crises de migraine et des signes associés. L'ensemble des symptômes influent sur la vie quotidienne, professionnelle, sociale et familiale du patient.

Une évaluation du retentissement dans la vie du patient est nécessaire. C'est un élément essentiel de la prise en charge de la migraine car elle permet de modifier ou d'adapter le traitement en fonction du handicap. De nombreux questionnaires et échelles sont à disposition pour l'évaluer. Ils permettent d'apprécier le handicap induit, l'altération de la qualité de vie et l'impact émotionnel.

Chez les migraineux, les scores des échelles de qualité de vie sont inférieurs par rapport aux sujets non migraineux quel que soit les échelles de qualité de vie utilisées.

Les conséquences économiques sont majeures pour les patients, les familles, les employeurs et le système de santé. En effet, il en découle des coûts directs médicaux mais aussi des coûts indirects par baisse de la productivité ou par arrêt de travail.

Tableau 3. Estimation nationale des coûts directs de la migraine en 1990, en millions d'euros, d'après Michel, 1993 [5]

Poste de dépense	Coût total	Prise en charge par l'assurance maladie
Hôpital	100,77	la totalité = 100,77
Consultation généraliste	31,25	24,70
Autres consultations	81,87	62,20
Examens paracliniques	75,16	55,34
Pharmacie	73,63	21,65
Total	362,68	264,65

#### **1.1 Evaluation du retentissement fonctionnel** <sup>5, 6, 9, 10, 18</sup>

Le retentissement fonctionnel de la migraine peut fluctuer d'un patient à l'autre. Cependant, la maladie est dite handicapante pour 85 % des migraineux et 35% l'estiment sévère. La migraine limite les possibilités d'interaction du patient avec son environnement. Elle altère la qualité de vie pendant la crise mais aussi en dehors des crises. En effet, trois quarts des patients diminuent d'eux même leurs activités sociales par crainte du déclenchement d'une crise.

D'après les recommandations de l'HAS, le retentissement fonctionnel est évalué grâce à différents outils :

- Les échelles d'évaluation du handicap
  - o L'échelle MIDAS (*Migraine Disability Assessment*)
  - o L'échelle HIT-6 (*Headache Impact Test-6*)
- L'agenda de crise

L'échelle de qualité de vie générique SF36b, issu de la Medical Outcome study, peut être aussi utilisée [annexe 11]. Elle n'est pas spécifique à l'évaluation du handicap de la migraine. Cependant, elle permet d'évaluer l'état général du patient et de comparer l'impact sur la qualité de vie par rapport à d'autres pathologies. C'est un auto-questionnaire qui explore huit items dont l'activité physique, les relations sociales, la psychiatrie, la douleur physique, les limitations physiques, les troubles émotionnels, l'état de santé général. Pour chaque item, un score est calculé entre zéro et cent. Néanmoins, il n'y a pas de score total.

Tableau 4. Scores du SF-36 des migraineux et non-migraineux.

Items	Migraineux	Non-migraineux
Fonctions physiques	85,8	89,6
Fonction sociale	76,0	86,1
Santé mentale	58,9	69,1
Énergie/vitalité	57,1	66,5
Douleur	56,2	76,4
Perception générale de la santé	66,5	74

En ce qui concerne l'évaluation sur la qualité de vie, il est possible d'utiliser l'échelle QVM (qualité de vie des migraineux, Richard et al. 1993). Elle appréhende trois axes via vingt questions : physique, psychologique et sociale. Le score global va de 0 à 100 [annexe 12].

L'échelle MIDAS permet l'évaluation de la perte de productivité liée à la migraine au cours des trois derniers mois. Elle dénombre les jours d'activité perdus dans la vie professionnelle, la vie domestique et la vie sociale. Elle comptabilise aussi le nombre de jours où l'activité est divisée par deux. L'atout majeur de cette échelle est de différencier les migraineux selon l'intensité du handicap.

Le résultat du questionnaire se traduit en grade :

- Grade 1 : moins de 6 jours de perte de productivité par trimestre.
- Grade 2 : entre 6 et 10 jours.
- Grade 3 : entre 11 et 20 jours.
- Grade 4 : plus de 20 jours.

L'échelle HIT-6 comprend six questions qui évaluent l'handicap de la migraine dans sa globalité. Elle aborde l'intensité des céphalées et l'impact de la maladie. Le score va de 36 (impact nul) à 78 (impact maximal).



Tableau 5. Questionnaire HIT-6 sur l'impact des céphalées [18]

	JAMAIS	RAREMENT	DE TEMPS EN TEMPS	TRÈS SOUVENT	TOUT LE TEMPS
1 Lorsque vous avez des maux de tête, la douleur est-elle intense ?					
2 Votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes habituelles, y compris les tâches ménagères, le travail, les études ou les activités avec les autres, est-elle limitée à cause de vos maux de tête ?					
3 Lorsque vous avez des maux de tête, souhaiteriez-vous avoir la possibilité de vous allonger ?					
4 Au cours de ces 4 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) trop fatigué(e) pour travailler ou effectuer vos activités quotidiennes à cause de vos maux de tête ?					
5 Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous éprouvé un sentiment de « ras-le-bol » ou d'agacement à cause de vos maux de tête ?					
6 Au cours de ces 4 dernières semaines, votre capacité à vous concentrer sur votre travail ou vos activités quotidiennes a-t-elle été limitée à cause de vos maux de tête ?					
<b>TOTAL</b>					
Pour calculer le score total, additionnez les points obtenus pour chaque colonne	6 points par réponse	8 points par réponse	10 points par réponse	11 points par réponse	13 points par réponse
<b>SCORE TOTAL =</b>					
Un total inférieur à 55 est le témoin d'un impact léger ou modéré alors qu'un score supérieur à 55 est le signe d'un impact important à majeur					

Tableau 2. HIT : Headache Impact Test. Cette échelle mesure l'impact (impact réel à partir de 50 points) des céphalées sur la vie professionnelle, familiale et sociale du patient; elle favorise le dialogue et permet de suivre l'évolution. Plus le score est élevé, plus l'impact des maux de tête sur sa vie est important.

Les recommandations actuelles préconisent de mettre en place un agenda des crises. Il est précieux pour le médecin comme pour le patient. Il comprend la date de survenue de la crise, sa durée et son intensité. Le patient doit notifier la prise d'un médicament et son éventuelle efficacité. Il est à remplir par le patient au fur et à mesure. Cet agenda permet de juger de la sévérité de la migraine et de son retentissement dans la vie du patient, de l'efficacité de la thérapeutique engagée mais aussi de relever la nécessité d'un traitement de fond.

J	Janvier			Février			Mars			Avril			Mai			Juin					
	D	I	FD	Médicaments	D	I	FD	Médicaments	D	I	FD	Médicaments	D	I	FD	Médicaments	D	I	FD	Médicaments	
1																					
2																					
3																					
4																					
5																					
6																					
7																					
8																					
9																					
10																					
11																					
12																					
13																					
14																					
15																					
16																					
17																					
18																					
19																					
20																					
21																					
22																					
23																					
24																					
25																					
26																					
27																					
28																					
29																					
30/31																					

D : durée, I : intensité, cibosur : L = légère, M = modérée, S = sévère, FD : facteur déclenchant, Médicaments : indiquer le nom et la dose

Figure 17. Modèle d'agenda de la migraine [5]

Lorsque le nombre de jours de prise d'antimigraineux est supérieur ou égal à 6, pendant trois mois consécutifs, un traitement de fond doit être prescrit. Par contre, si ce nombre est supérieur ou égal à 10, la présence d'une dépendance doit être évaluée. Le traitement est dit non optimal si le patient obtient un score supérieur à 55 via l'échelle HIT ou un grade 3 voir 4 au questionnaire MIDAS. Dans ces cas là, il faut songer à changer le traitement de crise et, ou de proposer un traitement de fond.

En conclusion, il est important de ne pas se référer uniquement au nombre de crises mais de prendre aussi en compte l'handicap ressenti par le patient.

### **1.2 Evaluation du retentissement émotionnel et comorbidité anxiodépressive<sup>5, 9</sup>**

La migraine est souvent associée à des troubles anxieux et des épisodes dépressifs. Sur le plan diagnostique, il peut être intéressant de les rechercher lors de l'interrogatoire. Cette démarche nécessite de l'écoute et du temps. Le plus important est de ne pas négliger ces troubles : ils doivent être pris en charge au même titre que la céphalée migraineuse.

Il faut savoir que les troubles dépressifs sont deux à quatre fois plus fréquents chez les migraineux et les troubles anxieux trois à cinq fois plus. Ces épisodes anxiogènes ou dépressifs peuvent découler de la répétition des crises mais aussi se développer en parallèle via des facteurs étiologiques communs (facteurs environnementaux, biologiques, et génétiques). En effet, une comorbidité intrinsèque psychiatrique caractérise la migraine et justifie d'un traitement indépendamment du traitement antimigraineux (études de Merikangas et Breslau).

L'anxiété et la dépression ont un impact négatif sur la migraine, ils abaissent le seuil de déclenchement des crises. L'anxiété est un facteur favorisant la prise anticipatoire de traitement et donc de l'abus médicamenteux. Ils participent de ce fait à l'altération de la qualité de vie du patient.

Le retentissement émotionnel est évalué par l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale). Lorsque le score à l'échelle HAD anxiété est supérieur ou égal à huit, l'amitriptyline est choisi comme traitement de fond. Quand il s'agit de l'échelle HAD dépression, un traitement antidépresseur peut être associé.

Tableau 6. Echelle HAD [18]

Répondre en fonction de la semaine écoulée :		
3: ++ 2: + 1: ± 0: -		
<b>A</b>	■ Je me sens tendu ou énervé	
	■ J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver	
	■ Je me fais du souci	
	■ Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté	
	■ J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué	
	■ J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place	
	■ J'éprouve des sensations soudaines de panique	
<b>D</b>	■ Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois	
	■ Je ris facilement et vois le bon côté des choses	
	■ Je suis de bonne humeur	
	■ J'ai l'impression de fonctionner au ralenti	
	■ Je ne m'intéresse plus à mon apparence	
	■ Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses	
	■ Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision	

Une étude française a évalué les patients consultants pour migraine en médecine générale et en neurologie: 27 % avaient un score supérieur ou égal à 8 sur l'échelle d'anxiété et 39 % un tel score sur les échelles d'anxiété et de dépression.

## 2. Complications de la migraine

### 2.1 Migraine chronique<sup>6, 9, 11, 18, 19</sup>

La migraine chronique est une complication de la migraine sans aura. C'est encore aujourd'hui une complication très controversée. D'après l'IHS en 2013, la fréquence des crises dépasse quinze jours par mois depuis au moins trois mois [annexe 5]. Les caractéristiques de la migraine sont présents au moins huit jours par mois en l'absence d'abus médicamenteux. Cependant, la surconsommation médicamenteuse est fréquemment mise en cause dans le processus d'apparition de la migraine chronique. En effet, il est probable qu'un lien existe entre la migraine chronique et les céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux. Les deux diagnostics peuvent coexister chez un même patient. Cependant, l'état de nombreux patients en surconsommation ne s'améliore pas lors du retrait de la médication. En effet à l'arrêt des médicaments, la migraine peut rester chronique ou redevenir épisodique. Elle peut tout autant être re-diagnostiquée céphalée par abus médicamenteux.

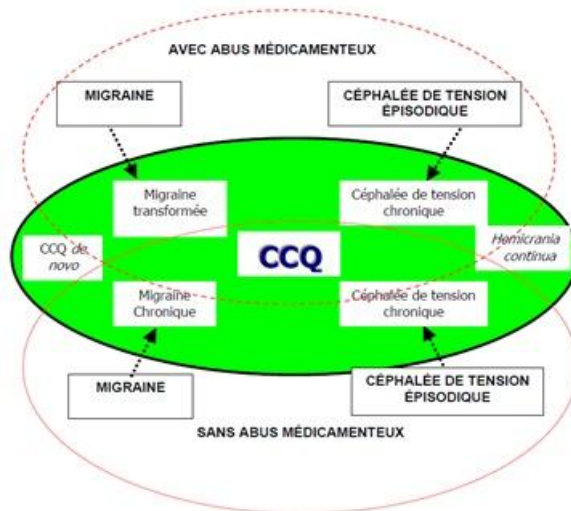


Figure 18. Schéma d'apparition des CCQ [19]

## 2.2 Céphalée chronique quotidienne et abus médicamenteux<sup>6, 9, 11, 19, 47</sup>

Les céphalées chroniques quotidiennes sont dues dans 80 % des cas à un abus médicamenteux, quel que soit le traitement de crise. Elles sont définies par la présence d'une céphalée plus de quinze jours par mois, depuis au moins trois mois. Dans ces cas là, le patient est exposé quotidiennement à une céphalée durant quatre heures au minimum. Cette définition a été proposée initialement par Silberstein et al. [annexe 6]

Chez les migraineux, les antécédents d'abus ou de dépendance au tabac, à l'alcool ou aux benzodiazépines sont des facteurs de risque d'apparition de céphalées par abus médicamenteux. Dans ces cas là, la présence d'une dépendance comportementale est à évaluer grâce aux critères de dépendance du DSM-V [21] ou par le questionnaire spécifique, le MDQ-H (Medication Dependence Questionnaire in Headache patients).

## 2.3 Aura persistante sans infarctus<sup>6, 11</sup>

Les auras persistantes durent plus d'une semaine chez un patient atteint de migraine avec aura typique [annexe 8]. Elles sont rares mais très bien documentées. Un diagnostic différentiel est nécessaire pour la distinguer de l'infarctus migraineux. Dans l'aura persistante, la neuro-imagerie est normale et il n'y a pas de preuve radiographique d'infarctus. Les symptômes de l'aura sont fréquemment bilatéraux et peuvent durer de quelques mois à quelques années. Par contre, les mécanismes ne sont pas encore élucidés.

## **2.4 Infarctus migraineux et risque vasculaire**<sup>6, 9, 11, 18</sup>

L'infarctus migraineux est une complication exceptionnelle lors de la crise de migraine avec aura, en l'absence d'autre étiologie [annexe 9]. Son diagnostic est très compliqué. L'utilisation de critères restrictifs est nécessaire pour ne pas passer à côté d'autres causes éventuellement soignables. L'infarctus cérébral peut être visualisé par un IRM ou un scanner. Il est fréquemment situé au niveau du territoire de l'artère cérébrale postérieure. Durant la crise, les symptômes de l'aura persistent au-delà de soixante minutes avec une hémianopsie ou une quadranopsie séquellaire. Les mécanismes précis de l'infarctus migraineux ne sont pas encore connus mais la dépression corticale envahissante pourrait prédisposer aux lésions cérébrales. Ce mécanisme pourrait expliquer que la migraine avec aura soit un facteur de risque d'infarctus cérébral. Actuellement, peu de cas sont avérés mais une littérature ancienne étaye le sujet (Kurth et al en 2012; Sacco et al en 2012)

Chez le migraineux avec aura, le risque neurovasculaire est augmenté et doit donc être évalué. Il faut savoir qu'il est multiplié par six pour la MA alors qu'il est de trois pour la MSA. Le risque neurovasculaire doit être considéré notamment chez les femmes de moins de trente cinq ans souffrant de migraine avec aura. Il est donc conseillé à ces femmes d'éviter les facteurs de risque vasculaire tels que le tabagisme et la prise de contraceptif œstroprogestatif.

## **2.5 Crise d'épilepsie déclenchée par une aura migraineuse**<sup>6,11, 18</sup>

Une crise d'épilepsie peut être déclenchée lors d'une crise de migraine avec aura d'après IHS [annexe 10]. Elle est généralisée ou partielle. Elle survient lors de l'aura typique ou dans l'heure suivante. L'épilepsie peut être diagnostiquée par électroencéphalogramme mais reste une complication très exceptionnelle de la migraine. En effet, il y a peu de données fiables sur cette association.

## **2.6 Etat de mal migraineux**<sup>6, 11</sup>

L'état de mal migraineux est caractérisé par une attaque de migraine sévère de plus de soixante douze heures chez un patient habituellement atteint de migraine sans aura [annexe 7]. Elle est très invalidante : la céphalée est associée à des vomissements répétés et une déshydratation. La prise de médicament soulage brièvement l'état de mal migraineux. Face à cette attaque, il est impératif de rechercher à l'interrogatoire un abus médicamenteux.

## **II. Les thérapeutiques** <sup>6, 7, 9, 14</sup>

L'objectif de la prise en charge médicamenteuse est de rétablir la qualité de vie du patient et d'éviter la surconsommation médicamenteuse. Leur mise en place doit être élaborée de manière conjointe avec le patient. En effet, le traitement optimal varie d'un migraineux à l'autre. Il est nécessaire que le patient comprenne la maladie et l'absence de lésion organique liée à celle-ci.

Malgré la grande diversité de thérapeutiques, aucun des traitements actuels n'est encore capable de guérir la maladie migraineuse. Ils ont avant tout une visée symptomatique et non curative. L'effet placebo doit être aussi pris en compte car il représente une part de 20 à 60% selon certaines études. Ainsi, les alternatives non médicamenteuses peuvent être proposées en complément afin de maximiser la prise en charge personnelle du patient.

Deux classes de thérapeutiques sont à opposer, d'une part les traitements de crise s'appliquant à tous les migraineux ; et d'autre part les traitements de fond visant à réduire le nombre de crises chez certains patients. L'importance est d'insister sur la différence entre ces deux classes.

### **A. Les traitements de la crise migraineuse** <sup>6, 10, 14, 17</sup>

Les traitements de crise sont la base du traitement de la migraine. Ils ont été évalués uniquement lors d'études sur la migraine sans aura. Ce sont des traitements ponctuels devant être administrés le plus tôt possible afin de faire disparaître ou de soulager la céphalée migraineuse. En ce qui concerne la migraine avec aura, il n'existe aucune thérapeutique ayant pour but de limiter l'aura.

Les traitements de crises se divisent en deux catégories : les traitements non spécifiques pouvant être utilisés dans d'autres pathologies et les traitements spécifiques comprenant les triptans et les dérivés ergotés [annexe 13].

#### **1. Les traitements non spécifiques** <sup>2, 3, 5, 6, 10</sup>

Les traitements utilisés en première intention lors d'une crise de migraine sont les traitements dits non spécifiques comme l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les études FRAGMIN ont permis d'observer les différents comportements thérapeutiques des patients migraineux. De celles-ci, en sont ressorties une surconsommation des antalgiques non spécifiques avec des prises médicamenteuses souvent multiples lors d'une même crise. Par conséquent, en

d'écoule une sous-utilisation des traitements spécifiques qui, dans ce cas, auraient pu être justifiés.

Dans un cas sur deux, le patient ne ressent aucune amélioration à la prise du traitement. Une grande majorité des patients (97%) utilisent systématiquement un traitement pour soulager leur crise avec un délai moyen de six heures. Le paracétamol est pris dans 60% des cas, puis l'aspirine à hauteur de 29%, ensuite viennent les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour une part de 28%, et enfin les opioïdes 23%.

### **1.1 Le Paracétamol**<sup>5, 10, 22, 23, 24</sup>

Le paracétamol ou acétaminophène est l'antalgique le plus fortement utilisé au monde. Une large part de cette utilisation se fait par automédication et elle est certainement due à la réputation d'innocuité du paracétamol. Néanmoins, l'efficacité lors de la crise de migraine a été peu étudiée et il ne possède pas d'AMM spécifique dans cette indication. Pour toutes ses raisons, l'HAS l'a classé en grade C (faible niveau de preuve). Les propriétés antalgiques du paracétamol viendraient de l'action sur les voies descendantes de la douleur via ces faisceaux sérotoninergiques, opioïdiques et cannabinoïdiques. Le paracétamol semble avoir une action minimale voire nulle sur la composante inflammatoire ce qui explique certainement sa faible efficacité lors des crises de migraine.

Sa toxicité se révèle majoritairement par un surdosage ou par son association à de forte dose d'alcool dans un contexte de fragilité hépatique. Le métabolite responsable de cette toxicité est le n-acétyl-p-benzoquinone iminine (NAPQI). Chez les personnes âgées, il convient de diminuer la posologie journalière à 3 g afin d'éviter un surdosage.

### **1.2 L'Aspirine : monothérapie ou association**<sup>5, 10, 11, 24, 25, 26</sup>

(a) Place thérapeutique de l'aspirine en monothérapie dans le traitement de la crise migraineuse

L'Aspirine ou acide acétylsalicylique est le chef de file des salicylates. Il fait partie de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'aspirine permet de limiter l'inflammation et la sensibilisation des terminaisons nerveuses en inhibant les prostaglandines. Elle empêche leur formation en se fixant de manière irréversible sur les cyclo-oxygénases (COX). Cette inhibition lui confère des effets antalgiques sur des douleurs de faible à moyenne intensité mais aussi des effets plus délétères. En effet, elle réduit la cytoprotection et l'hémodynamique rénale. Elle peut entraîner des réactions d'hypersensibilité, des effets neurosensoriels, des syndromes hémorragiques, une toxicité gastrique et une toxicité hépatique.

Les études de Lange en 2000 et de Diener en 1999, ont conclu à l'efficacité de l'aspirine par voie orale lors de la crise de migraine modérée à sévère. Selon l'HAS, l'utilisation de l'aspirine en monothérapie a un fort niveau de preuve d'efficacité (grade A). Elle reste moins efficace que le sumatriptan par voie injectable mais moins pourvoyeuse d'effets indésirables que ce dernier. Dans le traitement de la migraine, elle est utilisée sous formes hydrosolubles (acétylsalicylate de lysine, carbasalate de lysine) car elles possèdent une vitesse d'absorption et une biodisponibilité supérieure aux formes standards. Elles sont donc plus adaptées à la crise migraineuse. Chez l'adulte, la posologie recommandée est de 500 mg à renouveler toutes les quatre heures sans jamais dépasser 3 g par jour. Les posologies doivent être revues à la baisse chez la personne âgée en raison de l'effet délétère des AINS sur la fonction rénale.

Certaines situations doivent conduire à l'éviction de la prise d'aspirine, notamment lors d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une cirrhose, d'une déshydratation, ou de la prise d'un diurétique. L'inhibition des  $PGE_2$  et  $PGI_2$  par l'aspirine empêche leur action vasodilatatrice. Cette inhibition est responsable secondairement d'une diminution de la filtration glomérulaire et donc de la clairance rénale. De ce fait, un patient en insuffisance rénale ou cardiaque sévère ne peut donc pas se soigner via cette molécule. L'effet potentiel toxique au niveau gastrique et hépatique empêche son administration lors d'ulcère évolutif ou d'insuffisance hépatique sévère. L'action anticoagulante et antiagrégant plaquettaire contraint pour sa part l'utilisation en cas de risque hémorragique ou en présence de maladie hémorragique. L'aspirine ne peut être utilisée lors d'antécédent d'hypersensibilité lié à l'aspirine en elle-même ou aux autres AINS.

(b) Place thérapeutique de l'aspirine en association dans le traitement de la crise migraineuse

L'aspirine est associée au métoclopramide afin d'amoindrir les troubles digestifs associés à la migraine. L'efficacité est supérieure à la monothérapie uniquement en cas de présence de ces troubles (grade A selon HAS). L'association avec le métoclopramide ne permet pas de potentialiser l'effet antalgique de l'aspirine mais en augmente le nombre des effets indésirables. La seule spécialité disponible sur le marché est le Migpriv®. Elle est réservée à l'adulte dans le traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés. La posologie recommandée est d'un sachet par prise, potentiellement renouvelable après six heures sans dépasser trois sachets par jour.

Le métoclopramide est un neuroleptique dérivé des benzamides capable de passer la barrière hémato-encéphalique. Il exerce son action antiémétisante par antagonisme du récepteur dopaminergique D2 au niveau de la chémoréceptive trigger zone (CTZ) et du centre du vomissement. Il interagit aussi avec des récepteurs sérotoninergiques : il est agoniste partiel des récepteurs 5HT-4 et



antagoniste des récepteurs 5HT-3. Le métopropramide possède également des propriétés prokinétiques, modifiant potentiellement l'absorption de certains médicaments.

Les symptômes les plus souvent rencontrés à l'administration sont la somnolence, la confusion et les vertiges. A posologie maximale, un syndrome extrapyramidal peut se manifester avec une akinésie, des tremblements de repos, et une rigidité. C'est pourquoi, le métopropramide est contre-indiqué en cas de Maladie de Parkinson. Pour les mêmes raisons, l'administration conjointe d'un dopaminergique ou de lévodopa n'est pas indiquée. Au niveau cardiaque, il est responsable d'un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme et des torsades de pointes. Exceptionnellement, une hyperprolactinémie et un syndrome malin des neuroleptiques peuvent se déclencher. Le médicament ne doit pas être prescrit lors d'épilepsie, de phéochromocytome, de rétention sodée, d'une hémorragie gastro-intestinale, d'une obstruction ou d'une perforation digestive.

### **1.3 Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens** <sup>5, 10, 17, 27, 28</sup>

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont une classe médicamenteuse très vaste. Ceux sont des analgésiques, des antipyrétiques mais aussi des anti-inflammatoires à dose plus élevée. Dans la migraine, l'hétérogénéité des études n'a pas permis de comparer l'efficacité des différents AINS. En effet, une grande variabilité d'action a pu être constatée selon les molécules et même selon les patients. En cas d'inefficacité ou de problème de tolérance, il est totalement légitime d'essayer un autre AINS. Les molécules à résorption rapide par voie orale sont à privilégier afin d'obtenir un soulagement précoce de la douleur. L'HAS recommande l'utilisation du naproxène, de l'ibuprofène, du kétoprofène et du diclofénac lors de la crise de migraine (preuve d'efficacité de grade A). Cependant, seules certaines spécialités à base d'ibuprofène (Nurofenflash®...) ou de kétoprofène (Profemigr®...) ont réellement l'AMM dans cette indication.

Leur mode d'action est similaire à celui de l'aspirine. Les AINS, pour leur part, inhibent de manière réversible les cyclo-oxygénases mais à des degrés divers selon les molécules. Les effets anti-inflammatoires aux niveaux des artères méningées sont essentiellement liés à l'inhibition de la COX-2, alors que les effets indésirables des AINS sont plus généralement liés à l'inhibition de la COX-1.

Leurs utilisations fréquentes, parfois en automédication, ne doit pas faire oublier leurs risques d'effets secondaires, en particulier chez les patients à risque. Ces effets indésirables sont essentiellement observés à des posologies anti-inflammatoires et à des durées de traitement supérieures à une semaine : des gastralgies, des troubles digestifs, des élévations des transaminases, des effets antiagrégants plaquettaires, des urticaires. Des effets plus graves sont aussi possibles tels que des ulcères, des hémorragies digestives, des hépatites cytolytiques, des toxicités hématologiques,

des toxidermies ou encore des atteintes rénales. La diminution des prostanoïdes a pour cause de diminuer la perfusion rénale mais aussi d'engendrer une rétention sodique pouvant amener à des œdèmes, une insuffisance rénale aiguë chez les patients à risque et même à une augmentation de la pression artérielle.

Pour éviter un mésusage, une vigilance supplémentaire doit être établie en présence de facteurs de risque notamment lors d'administration à des posologies élevées, à un âge supérieur à 60 ans, en cas de troubles gastro-intestinaux sévères, ou en début de traitement. Il est adéquat de respecter les contre-indications (allergie à l'AINS, ulcère gastroduodéal évolutif, insuffisance hépatique ou rénale, lupus érythémateux disséminé) et les précautions d'emploi (ne pas associer les AINS, éviter les associations aux diurétiques et aux antihypertenseurs). Les AINS sont contre-indiqués au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Il est en outre crucial de lutter contre l'automédication pendant toute la durée de la grossesse.

#### **1.4 Autres**<sup>5, 6, 9, 10, 12</sup>

L'association de la caféine au paracétamol et à l'aspirine n'a pas fait la preuve clinique d'une synergie d'effet. De plus, il est probable que la caféine induise un abus médicament. C'est pourquoi, l'HAS ne recommande pas son utilisation chez le migraineux. Il en va de même pour les opioïdes utilisés seuls ou en association (codéine, tramadol, morphine et autres opioïdes forts). En effet, leurs propriétés psychoactives associées à une répétition des prises engendrent un risque de pharmacodépendance avec apparition de céphalée chronique quotidienne. Ils peuvent aussi majorer les signes digestifs (nausées et des vomissements). De plus, ils augmentent la libération de CGRP, peptide vasodilatateur, ce qui va à l'encontre du soulagement de la migraine. Les opioïdes masquent la douleur sans agir sur l'origine. En conclusion, leur rapport bénéfice risque est défavorable et ils génèrent un risque de mésusage : ils ne doivent pas être utilisés pour soulager la crise de migraine.

## **2. Les traitements spécifiques**

Les traitements spécifiques sont faiblement utilisés par les patients. Leur délivrance nécessite une prescription médicale car ils demandent une vigilance particulière. En effet, ils sont pourvoyeurs d'un certain nombre d'effets indésirables et d'interactions. Les triptans représentaient 8% des traitements de crise et les dérivés de l'ergot de seigle, 4%.

## **2.1 Les triptans** <sup>5, 6, 9, 24, 29, 81, 107, 108, 109</sup>

Le chef de file des triptans, le sumatriptan Imigrane® a été mis sur le marché en 1990. Depuis, l'efficacité des triptans a été amplement démontrée. C'est pourquoi, l'HAS recommande l'utilisation des triptans (grade A). Aujourd'hui la classe des triptans est très diversifiée : le zolmitriptan Zomig®, le naratriptan Naramig®, l'eletriptan Relpax®, l'almotriptan Almogran®, le frovatriptan Isimig® Tigreat®, le rizatriptan Maxalt®. La tolérance et l'efficacité sont variables d'un migraineux à l'autre et d'un triptan à l'autre : cela impose de changer de spécialités en cas d'inefficacité ou d'effets indésirables trop fréquents.

Les triptans sont un traitement de la céphalée migraineuse et des signes associés chez l'adulte de 18 à 65 ans (à partir de 15 ans pour les formes nasales). Du fait du risque vasculaire, ils ne sont pas utilisés au moment de l'aura mais bien au début de la céphalée. Dans 60% des cas, ils permettent d'améliorer la céphalée (voie per os) et dans 25 à 50% des cas, ils la font disparaître.

Au sujet des posologies, le nombre de prises des triptans est limité. Il est recommandé de décaler la prise d'aliments d'au moins une heure. En cas d'inefficacité lors d'une première prise, il est inutile de la renouveler au cours d'une même crise. Cependant, si la crise a été soulagée et qu'une seconde crise apparaît, dans cette condition, une seconde prise de triptan est possible. Ce phénomène est appelé la récurrence migraineuse, cela correspond à la réapparition de la céphalée migraineuse initialement améliorée par le traitement. Selon les molécules, un nombre de prises par semaine ne doit pas être dépassé afin d'éviter un risque de céphalée auto-entretenu (généralement trois par semaine maximum).

Tableau 7. Tableau comparatif des différents triptans [17]

DCI	Spécialités	Posologie	A retenir
<b>Almotriptan</b>	Almogran® cp 12,5 mg	12,5 mg/prise Max 25 mg/j espacées d'au moins 2 heures Ne pas dépasser 12,5 mg chez l'insuffisant rénal sévère	Eviter l'allaitement dans les 24h suivant la prise
<b>Elétriptan</b>	Relpax® cp à 20 et 40 mg	40 à 80 mg/prise Max : 80 mg/prise en 1 ou 2 prises espacées d'au moins 2 h Ne pas dépasser 40 mg/j chez l'insuffisant rénal léger ou modéré	Eviter l'allaitement dans les 24h suivant la prise
<b>Frovatriptan</b>	Isimig®, Tigreat® cp à 2,5 mg	2,5 mg/prise Max 5 mg/j en 2 prises espacées d'au moins 2 h	Eviter l'allaitement dans les 24h suivant la prise
<b>Naratriptan</b>	Naramig® cp à 2,5 mg	2,5 mg/prise Max 5 mg/j en 2 prises espacées d'au moins 4 h Max 1,25 mg/j chez l'insuffisant rénal léger ou modéré	Eviter l'allaitement dans les 24h suivant la prise
<b>Rizatriptan</b>	Maxalt® MaxaltLyo® à 5 et 10 mg	5 mg (insuffisant rénal léger ou modéré et patient sous propranolol) à 10 mg/prise Max 10 à 20 mg en 2 prises espacées d'au moins 2 h	Eviter la prise d'aliments (risque de retarder l'absorption du rizatriptan) Eviter l'allaitement dans les 24h suivant la prise
<b>Sumatriptan</b>	Imigrane® cp à 50mg	50 à 100 mg/prise Max 300 mg/j avec un intervalle d'au moins 2 h entre 2 prises	Avaler les comprimés avec un grand verre d'eau sans croquer
	Imigrane®, Imiject® sol inj SC 6 mg/0,5ml	6 mg au début de la crise Max 12 mg/j avec un intervalle de 1 heure entre les 2 injections	Expliquer au patient le mode d'emploi de l'injecteur automatique Eviter l'allaitement dans les 24h suivant la prise Non remboursé
	Imigrane® sol pulv nasale à 10 et 20 mg	1 pulv à 10 ou 20 mg dans 1 seule narine Max 2 pulv/j avec un intervalle de 2 heures entre les 2 administrations	Utilisable chez l'adolescent ≥ 12 ans
<b>Zolmitriptan</b>	Zomig®, Zomigoro® à 2,5 mg	2,5 mg/prise, répétée au moins 2 heures après en cas de réapparition des signes Max 10 mg/j	L'absorption du comprimé orodispersible est plus lente que celle du comprimé Eviter l'allaitement dans les 24h suivant la prise

La prise précoce, c'est-à-dire une heure après le début d'une crise d'intensité modérée, est la manière la plus idéale d'utiliser un triptan. En effet, l'efficacité immédiate du traitement est renforcée et la durée de l'effet thérapeutique est allongée tout en diminuant le taux de récurrence. Par contre, cette méthode est à éviter chez les patients à risque d'abus médicamenteux car elle engendre une potentielle surconsommation médicamenteuse.

Le choix du triptan se fait en fonction de son efficacité sur la céphalée et les symptômes associés, sur ses effets secondaires, son taux de récurrence et sa rapidité d'action mais aussi sur sa galénique. Ce choix se base en partie sur les données de la méta-analyse de Ferrari en 2001. Elle a permis de comparer l'efficacité des différents triptans au sumatriptan dosé à 100 mg. Les critères de jugement utilisés sont les suivants : le soulagement de la douleur à deux heures, la disparition de la douleur à deux heures, le taux de récurrences, le taux de disparition

complète de la céphalée jusqu'à 24 heures, la constance de la réponse intra-individuelle, et la tolérance (douleurs thoraciques et/ou effets centraux).

Tableau 8. Comparaison de l'efficacité des différents triptans par rapport au sumatriptan 100 mg [107]

Triptans	Disparition de la douleur à 2 h	Absence de récurrence à 24 h	Persistance de l'effet 2 crises / 3	Tolérance % EI (-placebo)
Sumatriptan 100 mg	29 %	70 %	60 %	13 %
Sumatriptan 50 mg	=	=	- / =	=
Zolmitriptan 2,5 mg	=	=	=	=
Zolmitriptan 5 mg	=	=	=	=
Naratriptan 2,5 mg	-	-	-	++
Rizatriptan 5 mg	=	=	=	=
Rizatriptan 10 mg*	+	+	++	=
Eletriptan 40 mg	= / +	= / +	=	=
Eletriptan 80 mg	++	+	=	-
Almotriptan 12,5 mg	=	+	+	++
Frovatriptan	Données non communiquées			

\* En termes d'efficacité, aucune différence n'est statistiquement significative, sauf pour le rizatriptan 10 mg.  
EI : effet indésirable.

Le triptan idéal est celui capable de soulager la migraine le plus rapidement possible tout en évitant sa réapparition et ce sur plusieurs crises. Ainsi, un compromis est nécessaire entre l'efficacité et la durée d'action du triptan. La connaissance des paramètres pharmacocinétiques des différentes molécules est par conséquent essentielle pour avoir une image globale des triptans. Par exemple, le Tmax représente la rapidité d'action et la demi-vie, la durée d'action.

Tableau 9. Principales données pharmacocinétiques des différents triptans [29]

	Sumatriptan	Naratriptan	Zolmitriptan	Almotriptan	Eletriptan	Frovatriptan	Rizatriptan
BD (%)	SC : 96 VO : 14 VN : 16	femmes : 74 hommes : 63	40	70	50	femmes : 30 hommes : 24	45
Tmax hors crise de migraine (h)	SC : 0,25 VO : 2 VN : 1-1,5	2-5	2	1,4-3,8	1,4-1,8	2-4	Cp : 1-1,5 Cp od : 1,6-2,5
Tmax pendant crise (h)	2,5	3,8	4	1,4-3,8	2,8	2-4	Cp : 1-1,5 Cp od : 1,6-2,5
Vd (L.Kg <sup>-1</sup> )	2,4	2,4	2,4	2,7	2	femmes : 3 hommes : 4,2	femmes : 1,7 hommes : 2
LPP (%)	14-21	28-31	25	35	85	15	14
Elimination (%)	Urines : 60 Fèces : 40 3 % libre	Urines : 80 Fèces : 20 50 % libre	Urines : 65 Fèces : 30 30 % libre	Urines : 75 Fèces : 13 40 % libre	-	Urines : 32 Fèces : 62	Urines : 82 Fèces : 12 14 % libre
T <sup>1/2</sup> élim. (h)	2,5	6	2,5-3	3-4	4	25	2-3
Métabolisme - MAO-A - P450	+	+ Nombreuses iso-enzymes	+ CYP1A2	+ CYP3A4, 2D6	- CYP3A4	- CYP1A2	+
Cl. Rén. (L.h <sup>-1</sup> )	15,6	13,2	14	26	3,9	femmes : 4,9 hommes : 3,6	femmes : 13,5-16,5 hommes : 15-22,5

BD : biodisponibilité ; SC : voie sous-cutanée ; VO : voie orale ; VN : voie nasale ; Vd : volume de distribution ; LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; Cl. Rén. : clairance rénale

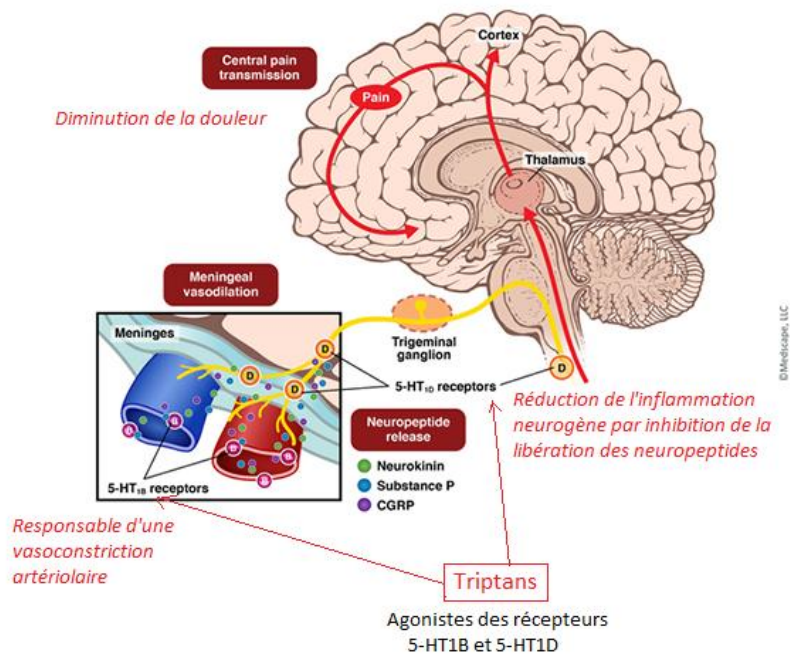
L'ensemble des triptans sont bien tolérés, ils sont tous efficaces à deux heures mais seul le rizatriptan 10 mg paraît être plus efficace que le sumatriptan 100 mg. On peut tout de même repérer quelques différences :

- Le rizatriptan et l'élétriptan agissent le plus rapidement.
- Le naratriptan et frovatriptan possèdent une durée d'action prolongée mais avec un délai d'action plus lent.
- Le rizatriptan 10mg, l'almotriptan 12.5mg, et l'eletriptan 80mg ont un gain thérapeutique supérieur au sumatriptan. Ce dernier se définit par la différence de bénéfice entre le placebo et la molécule active.
- L'almotriptan et le naratriptan sont les triptans les mieux tolérés avec le moins de récurrence.

En conclusion, les triptans à utiliser en première intention sont le sumatriptan, le zolmitriptan et l'élétriptan car ils permettent d'allier efficacité et durée d'action. Un changement de triptan sera nécessaire en cas d'inefficacité, de récurrence ou d'effets indésirables. Par exemple, le rizatriptan pourra être préféré lors d'efficacité insuffisante et le frovatriptan en cas de récurrence fréquente.

Dans la majorité des cas, la forme comprimée est privilégiée, elle est disponible pour l'ensemble des triptans. Toutefois, les comprimés orodispersibles (zolmitriptan, rizatriptan) et le spray nasal (sumatriptan) sont à favoriser lors de l'apparition de nausées ou vomissements en début de crise. Cette forme est intéressante lorsque la prise d'un liquide entraîne des nausées et vomissements. Cependant, son absorption est plus lente que celle d'un comprimé classique et retarde ainsi l'effet thérapeutique.

Les triptans sont des agonistes sélectifs des récepteurs sérotoninergiques 5HT-1B et 5HT-1D : ce sont des récepteurs pré-synaptiques de rétrocontrôle qui s'opposent à la libération de la sérotonine. Le sumatriptan a été initialement développé afin d'induire une vasoconstriction au niveau des vaisseaux sanguins cérébraux. Par la suite, on a pu démontrer qu'il inhibait l'activation du complexe trigémino-cervical supposée être à l'origine de la physiopathologie de la migraine. Les récepteurs 5HT-1B sont logés sur les vaisseaux cérébraux et sur les artères coronaires saines. Leur stimulation entraîne une vasoconstriction artériolaire majoritairement intracrânienne (au niveau de la carotide et des vaisseaux méningés). Elle permet de s'opposer à la vasodilatation responsable de la douleur migraineuse. Les récepteurs 5HT-1D sont eux situés sur les fibres terminales du trijumeau : ils réduisent l'inflammation neurogène du système trigémino-vasculaire par inhibition de la libération des médiateurs de la douleur et de l'inflammation (substance P, neurokinine A, CGRP). Les triptans permettent aussi d'empêcher la transmission de la douleur par un effet inhibiteur au niveau du noyau caudé trigéminal situé dans le tronc cérébral.



Ahn AH, Basbaum AI. *Pain*. 2005;115:1-4.

Figure 19. Mécanisme d'action des triptans

Moins de 10% des migraineux français utilisent des triptans, certainement en raison d'une crainte des prescripteurs et des patients vis-à-vis des effets secondaires. Cependant, ces derniers sont le plus souvent mineurs et transitoires. Les effets centraux sont communs à tous les triptans avec l'apparition d'une asthénie, d'un effet sédatif (éviter de conduire après la prise), des paresthésies ou des sensations vertigineuses. Ils peuvent aussi engendrer des flushs, des palpitations et une augmentation transitoire de la pression artérielle. Chez 5% des patients, des symptômes thoraciques surviennent, tels que des douleurs thoraciques, ou une sensation d'oppression pouvant s'étendre au niveau de la gorge. Ils sont bénins, transitoires et rarement d'origine coronarienne, néanmoins une ischémie cardiaque doit être évoquée. Des hémorragies cérébrales et des accidents vasculaires cérébraux, ainsi que de très rares cas de vasospasme coronarien, d'angor et d'infarctus du myocarde ont été rapportés. L'utilisation quotidienne de triptan pour soulager les céphalées migraineuses peut engendrer leur aggravation.

Les triptans sont des vasoconstricteurs : ils sont par conséquent contre-indiqués en cas d'antécédent vasculaire comme par exemple d'infarctus du myocarde ou d'angor, d'artérite des membres inférieurs, d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, d'une hypertension artérielle non contrôlée, ou d'un syndrome de Raynaud. Leur utilisation est à éviter en présence de facteurs de risque cardiovasculaire : tabagisme, hyperlipidémie, diabète, obésité, et hypertension artérielle non contrôlée. De par leur structure chimique, ils sont contre-indiqués en présence d'un antécédent d'allergie aux sulfamides. Dans cette situation, deux triptans peuvent malgré tout être utilisés : le rizatriptan et le zolmitriptan. L'insuffisance rénale et hépatique sévère contre-indique leur administration.

Les dérivés de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine,) ne doivent pas être co-administrés avec les triptans pour cause de risque de syndrome sérotoninergique. Un intervalle de six heures doit être respecté. Inversement, il est conseillé d'attendre au moins vingt-quatre heures après la prise de triptan avant d'administrer un médicament contenant de l'ergotamine. Une augmentation des effets vasoconstricteurs est constatée en cas d'association d'un triptan à un inhibiteur de la monoamine oxydase (sélectif ou non), c'est pourquoi leur association est contre-indiquée.

La prescription de triptans chez des patients soignés par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline n'est admise que sous surveillance rigoureuse. Cependant, le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique semble très faible d'après les données de pharmacovigilance actuelles. De plus, ce syndrome repose sur la stimulation des récepteurs sérotoninergiques centraux de type deux sur lesquels les triptans ne se fixent pas.

## **2.2 Les dérivés ergotés** <sup>2, 3, 5, 10, 24, 29</sup>

Les dérivés de l'ergot de seigle sont historiquement les premiers antimigraineux à proprement dit. Depuis l'antiquité, ils sont connus pour renfermer des principes actifs aux effets vasoconstricteurs et myoconstricteurs très puissants. Ils sont capables d'entraîner des gangrènes, des avortements mais également des effets hallucinogènes et convulsivants. A l'origine, ces « alcaloïdes de l'ergot » sont des métabolites issus d'un champignon parasite, le *Claviceps purpurea*, s'attaquant au seigle arrivé à maturité.

Depuis l'arrivée des triptans, leur utilisation sur la céphalée migraineuse est en perte de vitesse. Deux spécialités sont encore disponibles : le tartrate d'ergotamine GYNERGENE caféiné® (efficacité de grade B) et la dihydroergotamine par voie nasale DIERGOSPRAY® (efficacité de grade A). La limite de leur prescription porte sur leur tolérance : une potentielle majoration des troubles digestifs et un risque accru d'ergotisme lors de certaines associations. De plus, ils ont une demi-vie longue ce qui peut engendrer une accumulation dans l'organisme en cas d'usage fréquent. De ce fait, ils sont prescrits lors de résistance aux triptans.

L'ergotamine est un agoniste/antagoniste partiel des récepteurs à la sérotonine, et un agoniste partiel des récepteurs alpha-adrénergiques des vaisseaux. Il interagit aussi avec les récepteurs dopaminergiques. La dihydroergotamine possède une activité semblable à l'ergotamine sur les récepteurs sérotoninergiques mais elle a un effet agoniste/antagoniste sur les récepteurs alpha-adrénergiques. L'effet agoniste alpha-adrénergiques s'exerce principalement sur les veines, alors que son effet antagoniste se manifeste au niveau des artères.



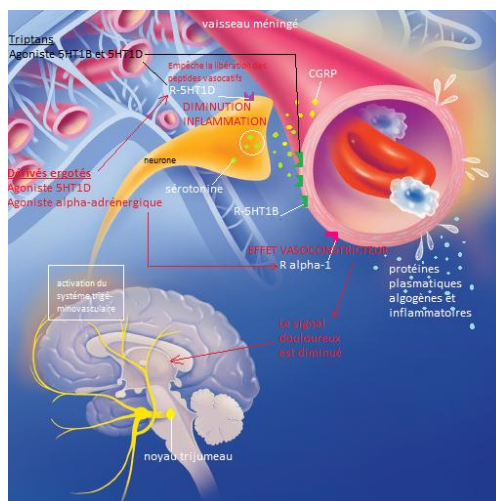


Figure 20. Mécanisme d'action des dérivés de l'ergot [17]

Les effets secondaires fréquents sont les nausées et les vomissements ; ils sont provoqués via la stimulation des récepteurs dopaminergiques au niveau de la CTZ. Une paresthésie et un refroidissement des extrémités ont aussi été décrits. En règle générale, leur utilisation ne doit pas excéder deux jours par semaine. Lors de prise plus importante, une dépendance peut s'installer avec un risque de déclenchement de céphalées induites par abus médicamenteux. De même, des fibroses de la plèvre et du péricarde ainsi que des valvulopathies ont pu être observées lors d'un usage excessif ou chronique de dérivés de l'ergot. Plus gravement, des spasmes vasculaires peuvent apparaître, et dans de rares cas, un schéma d'ergotisme peut survenir lors de surdosage important. Les effets indésirables vasculaires tels qu'une vasoconstriction et une hypertension artérielle, sont bien connus. Ces effets pourraient être favorisés par l'association aux autres médicaments sérotoninergiques, aux vasoconstricteurs ou aux inhibiteurs du métabolisme enzymatique. En outre, les dérivés ergotés sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome 3A4. Cette particularité explique leur interaction avec un certain nombre de médicaments. L'administration conjointe aux triptans est contre-indiquée en raison de leurs effets vasoconstricteurs communs. Un délai de vingt quatre heures est à respecter entre l'arrêt des triptans et la prise de dérivé ergoté.

Au vu de leurs effets, certaines situations imposent le recours à d'autres thérapeutiques telles que : une hypersensibilité, des affections coronaires et/ou vasculaires périphériques (angor instable, syndrome de Raynaud, antécédents d'accident ischémique transitoire, hypertension artérielle mal contrôlée...), une migraine hémiplégique ou basilaire, une insuffisance rénale et hépatique sévère, la grossesse et l'allaitement.

Le Gynergène caféiné® est composé à hauteur de 1 mg de tartrate d'ergotamine et de 100 mg de caféine. La caféine a pour but d'augmenter l'absorption intestinale de l'ergotamine. Dès le prodrome, un à deux comprimés peuvent être administrés. Puis si la douleur persiste, cette administration peut être renouvelée à condition de respecter un délai de une à deux heures entre les prises. La dose journalière ne doit

pas excéder 4 mg de tartrate d'ergotamine. Le traitement doit être revu dès lors que des prises supérieures à deux jours par semaines depuis plus de trois mois sont nécessaires pour soulager le patient.

Le Diergospray® contient une solution pour pulvérisation nasale : chaque pulvérisation délivre 0,5 mg de dihydrergotamine. Il se présente sous forme d'un dispositif à assembler avant l'administration. Une fois la solution préparée, le patient dispose de huit heures d'utilisation avant de devoir la jeter. Le pharmacien est tenu d'expliquer la méthode d'utilisation du dispositif [annexe 14]. Au cours de la céphalée, une pulvérisation est faite dans chaque narine. Celle-ci peut être renouvelée si nécessaire après un délai de quinze à trente minutes. La dose journalière maximale à ne pas dépasser est de 2 mg, soit quatre pulvérisations au total. De même, le patient ne doit pas utiliser plus de seize pulvérisations par semaine (soit 8 mg de dihydroergotamine). En cas d'une nouvelle crise, un délai de vingt quatre heures doit être respecté avant toute administration d'ergotamine, de triptan, ou de tout autre agoniste des récepteurs de la sérotonine.

### **3. La stratégie thérapeutique** <sup>1, 6, 24</sup>

Le choix du traitement dépend du patient. Il est basé sur la fréquence et la sévérité des crises migraineuses, les symptômes associés, le handicap engendré et enfin sur les comorbidités. Le traitement de crise doit être pris le plus rapidement possible lorsque la céphalée est encore modérée. Une mise au repos dans le calme et l'obscurité doit dans tous les cas être instaurée. Les administrations fréquentes sont à éviter en raison d'un risque soit de céphalée d'origine médicamenteuse soit de céphalée de rebond à l'arrêt du traitement.

La voie orale est généralement privilégiée par les patients, cependant elle n'est pas la plus adaptée lors de nausées ou de vomissements. Dans ces cas, le choix de la voie d'administration doit être orienté vers des alternatives comme la voie nasale, rectale ou injectable. En complément, un antiémétique peut être associé afin de minimiser ses nausées.

L'efficacité du traitement de la crise est jugée via les réponses à quatre questions :

- Etes-vous soulagé deux heures après la prise ?
- Ce médicament est-il bien toléré ?
- Utilisez-vous une seule prise médicamenteuse ?
- La prise de médicament vous permet-elle la reprise rapide de vos activités sociales, familiales et professionnelles ?

Le traitement est dit efficace lorsque le patient répond oui à ces quatre questions. Par contre, si le patient répond dans la négative à une seule de ces questions, une réévaluation du traitement est nécessaire. Cependant, quel que soit le traitement, il doit être testé sur trois crises au minimum pour pouvoir juger de son inefficacité.



Figure 21. Stratégie thérapeutique dans le traitement de la crise migraineuse [24]

En présence de céphalées modérées, les traitements dits non spécifiques sont à proposer en première intention (en l'absence de contre-indication) : les AINS, l'aspirine, et le paracétamol. Le traitement reste inchangé en cas de bonne efficacité. Néanmoins, en cas d'un soulagement non significatif deux heures après une prise unique, l'administration d'un traitement de secours par triptan doit être adoptée. L'ordonnance pour la crise suivante comportera un AINS à prendre d'emblée et un triptan ou un dérivé ergoté à prendre en l'absence de soulagement deux heures après la prise de l'AINS. Par contre, si le traitement de secours est systématiquement pris, sur au moins trois crises, les triptans seront alors à utiliser en premier et les AINS en cas d'échec de ces derniers. Chez les patients présentant une intolérance ou des contre-indications aux AINS, il est conseillé de prescrire un triptan d'emblée.

En présence de céphalées sévères, les traitements dits spécifiques sont à privilégier en première intention. Les triptans seront tout d'abord prescrits. Lorsqu'un triptan est inefficace sur deux crises sur trois, la première option est de changer de triptan. Si les autres triptans s'avèrent inefficaces, un dérivé de l'ergot est dans ce fait adopté.

En ce qui concerne les migraines avec aura, les traitements non spécifiques peuvent être administrés dès l'apparition des signes neurologiques. Cette prise précoce permet de raccourcir et de diminuer l'intensité de la céphalée migraineuse qui suivra. A l'opposé, les triptans et les ergotés doivent être pris uniquement au début de la céphalée, c'est-à-dire à la fin de l'aura. En effet, ils sont inefficaces sur la douleur s'ils sont utilisés lors de l'aura. Leur prise doit se faire au moment des crises et ne

pas devenir trop fréquente. Lorsque celle-ci s'accroît, un traitement de fond est proposé au patient.

## **B. Les traitements de fond de la migraine** <sup>1, 2, 5, 6, 9,10</sup>

Les traitements de fond de la migraine sont des traitements préventifs, ils ne visent pas à guérir la migraine mais permettent de réduire la fréquence des crises migraineuses et leur intensité. Il est donc normal que les crises persistent avec un traitement même optimal. Par conséquent, le traitement prophylactique doit toujours être associé à un traitement de crise. Leur prise journalière permet d'améliorer la réponse aux traitements de crise mais aussi la qualité de vie du migraineux.

Les molécules utilisées dans le traitement prophylactique de la migraine sont nombreuses et de classes pharmacologiques diverses. L'explication de leur mode d'action est très délicate compte tenu que la physiopathologie de la migraine demeure à l'heure actuelle méconnue dans sa globalité. Le potentiel antimigraineux de ces traitements semble être lié à l'inhibition de la dépression corticale envahissante.

Les molécules suivantes disposent d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de fond de la migraine [Annexe 15] :

- Béta-bloquants : le métoprolol Lopressor LP® 200 mg (grade A) et le propranolol (grade A).
- Antidépresseur : l'amitriptyline Laroxyl® (AMM dans l'indication « algies rebelles »), (grade A).
- Anticonvulsivants : le topiramate Epitomax®
- Antisérotoninergique : l'oxétorone Nocertone® (grade A) et le pizotifène Sanmigran® (grade A)
- Antagoniste du calcium : la flunarizine Sibelium® (grade A)

Les molécules suivantes ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication mais sont jugées efficaces selon l'HAS :

- Béta-bloquant : l'aténolol (grade A), nadolol (grade A), timolol (grade A)
- Antiépileptique : divalproate et valproate de sodium (grade A) et la gabapentine (grade A)

La méta-analyse de Jackson et al en 2015, a défini huit molécules dont l'efficacité est jugée supérieure au placebo dans au moins trois études : le métoprolol, le propranolol, l'amitriptyline, la fluoxétine, le topiramate, le valproate, la flunarazine, et le pizotifène.

Les molécules suivantes ne sont plus commercialisées en raison de leur rapport bénéfique/risque défavorable : le Dihydroergotamine Ikaran® (2013), l'Indoramine Vidora® (2013) et le Méthysergide Desernil® (2015).

## 1. Les traitements non spécifiques

### 1.1 Les bêtabloquants <sup>1, 3, 10, 14, 17, 24</sup>

Les bêtabloquants utilisés dans le traitement prophylactique de la migraine sont des dérivés sans activité sympathomimétique intrinsèque. Ils possèdent donc une activité bêta-agoniste partielle ce qui limite les effets bradycardisant et les risques d'aggravation des phénomènes de Raynaud. Ils sont très efficaces lorsque le stress est un facteur déclenchant. Les bêtabloquants agissent par un antagonisme compétitif des catécholamines afin d'induire une vasodilatation artérielle. L'efficacité des bêtabloquants dans le traitement de la migraine semble venir de leur capacité à diminuer la pression artérielle systémique mais aussi à la diminution de la neurotransmission sérotoninergique. Les bêtabloquants sont à réserver à la migraine sans aura. En cas de prescription pour des migraines à aura, une prudence supplémentaire est nécessaire car des aggravations de la sévérité et de la durée ont pu être observées. La principale cause serait la vasoconstriction engendrée par le blocage des récepteurs bêta.

Le choix de la molécule se fait en fonction du patient. En effet, un bêtabloquant avec une cardiosélectivité bêta-1 permet de diminuer les effets néfastes de la stimulation des récepteurs bêta-2 tels que la bronchoconstriction, la vasoconstriction, la résistance à l'insuline, et le masquage des symptômes de l'hypoglycémie. Ces molécules seront donc privilégiées dans un contexte de diabète ou de pathologie pulmonaire associée.

Les effets indésirables les plus couramment présents sont la bradycardie, le bronchospasme, l'hypotension. Le patient ressent en début de traitement une forte asthénie et des vertiges. Ces phénomènes s'atténuent généralement avec le temps. L'initiation du traitement doit être progressive et à dose minimale efficace afin de les limiter. Il est conseillé de mettre en place un contrôle tensionnel. Selon les molécules, le patient peut se plaindre d'insomnies ou de cauchemars, d'une impuissance, et parfois d'un refroidissement des extrémités et d'une dyspnée à l'effort. Une adaptation du plan de prise pourra limiter les effets ressentis par le patient. Par exemple, l'hypotension peut être minimisée en fractionnant la prise, les insomnies et les cauchemars en évitant une prise nocturne.

Un autre traitement prophylactique doit être mis en place en présence d'une hypersensibilité, d'un asthme ou d'une bronchopneumopathie chronique obstructive sévère, des troubles cardiaques, d'une hypotension artérielle, de sévères troubles circulatoires périphériques... Certaines associations doivent être faites avec prudence surtout avec les médicaments qui potentialisent la bradycardie, l'hypotension ou la vasoconstriction.

**Le Métoprolol** est connu sous le nom de spécialité de Lopressor® ou de Seloken®. C'est une molécule possédant une cardiosélectivité pour les récepteurs bêta-1 et un effet anti-arythmique. Les formes à libération prolongée sont à préférer chez le migraineux à hauteur de 100 à 200 mg selon la spécialité choisie. La prise se fait préférentiellement pendant ou juste après le repas étant donné que l'alimentation permet d'augmenter la biodisponibilité du métoprolol.

**Le Propranolol** est une molécule n'ayant pas de cardiosélectivité. Elle possède un effet anti-arythmique et un effet stabilisant de membrane aux doses supratherapeutiques. Elle est utilisée chez le patient à des doses comprises entre 40 et 200 mg par jour.

### ***1.2 Les antidépresseurs*** <sup>3, 5, 24</sup>

**L'amitriptiline** est un antidépresseur tricyclique qui agit par inhibition non sélective de la recapture des monoamines (sérotonine et noradrénaline). Son potentiel antimigraineux peut ainsi être expliqué. Commercialisé sous le nom de Laroxyl®, il n'a pas d'AMM dans l'indication migraine mais il a bien une AMM dans le cadre des algies rebelles. Sa prescription a tout son intérêt en présence de migraine associée aux céphalées de tension (grade A). Il est utilisé à des doses de 25 à 75 mg par jour : ce sont des doses nettement inférieures à celles utilisées dans la dépression. Les doses peuvent être diminuées en début de traitement afin de limiter la nervosité et les insomnies. La prise se fait préférentiellement le soir pour contrer les effets sédatifs de la molécule. Cette sédation est due à sa composante histaminergique. Une alimentation équilibrée est importante à maintenir car une prise de poids est possible suite à l'administration du traitement. Les propriétés anti-cholinergiques de la molécule impliquent la possibilité de xérostomie, de constipation, de troubles de la vision, et de rétention urinaire. L'amitriptiline possède aussi des propriétés adrénolytiques : les patients peuvent se plaindre d'impuissance ou d'hypotension orthostatique. Plus rarement, un syndrome sérotoninergique peut survenir mais il est toujours la cause d'association médicamenteuse.

Du fait de toutes ces propriétés, l'amitriptiline doit être instaurée avec une grande prudence chez la personne âgée. En effet, cette population est susceptible d'être atteinte de constipation chronique, d'une hypertrophie prostatique. Mais, elle est aussi plus sensible à la sédation et à l'hypotension. Par conséquent, la probabilité d'effets secondaires est plus grande dans cette partie de la population et devra être prise en compte dans la stratégie thérapeutique. En raison de ses effets anti-cholinergiques, sa prise est contre-indiquée en cas de risque de rétention urinaire, ou de glaucome par fermeture de l'angle. Le patient avec un antécédent récent d'infarctus du myocarde doit être traité par une autre molécule.

### 1.3 Les antiépileptiques<sup>3, 5, 24, 39</sup>

**Le topiramate** Epitomax® est le seul anticonvulsivant à disposer d'une AMM pour le traitement prophylactique de la crise migraineuse. La dose journalière recommandée est de 100 mg répartie en deux prises. Cependant, l'introduction doit être progressive : le traitement est débuté à 25 mg le soir pendant sept jours puis augmenté de 25 mg par semaine pour atteindre la dose efficace. Elle peut aller de 50 à 200 mg par jour selon les patients. Des paliers plus longs peuvent être utilisés si le patient a des difficultés à tolérer l'augmentation posologique. Le mécanisme précis par lequel le topiramate exerce son effet prophylactique sur la migraine n'est pas encore connu. Globalement, il agit par inhibition des canaux sodiques voltage-dépendant.

D'après les données cliniques, le topiramate a un risque accru de malformations congénitales. De plus, il est tératogène chez l'animal. Par conséquent, dans l'indication migraine, le topiramate est contre-indiqué chez la femme enceinte mais aussi chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive hautement efficace.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont la diminution de l'appétit avec perte de poids, la dépression, l'insomnie, des troubles de l'attention et des somnolences, des sensations de vertige, des troubles de la vision, des troubles digestifs, des dysarthries, une dysgueusie, des paresthésies et des tremblements... Une hydratation adéquate au cours du traitement par topiramate est primordiale surtout lors d'activités physiques ou de température élevée afin de limiter les risques d'effets indésirables liés à la chaleur (néphrolithiase, calculs rénaux, de coliques néphrétiques, ou de douleurs rénales). Un syndrome oculaire a également été rapporté lors de l'initiation par topiramate.

**La gabapentine** Neurontin® ne possède pas d'AMM spécifique dans l'indication « migraine ». Cependant, elle a fait l'objet de deux essais thérapeutiques contrôlés confirmant son efficacité : l'étude Di Trapani en 2000 à la posologie de 1200 mg/j ; et l'étude Mathex en 2001 à la posologie de 2400 mg/j. Mais d'après les dernières revues de 2014, la gabapentine est jugée inefficace dans le traitement prophylactique de la migraine, avec un rapport bénéfice risque défavorable. C'est un analogue structurel du GABA qui se lie avec une grande affinité à la sous-unité alpha-2-delta des canaux calciques voltage-dépendants. Cette liaison pourrait expliquer à la fois les propriétés anti-convulsivantes et analgésiques de la gabapentine.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les infections virales, la fièvre, la somnolence et la fatigue. D'autres effets ont aussi pu être observés, en voici quelques-uns : prise de poids, affections psychiatriques, troubles visuels, hypertension artérielle, troubles gastro-intestinaux, pancréatite, troubles musculo-

articulaire, impuissance... Aux premiers signes d'hypersensibilité, comme une fièvre inexplicée, des éruptions cutanées ou une lymphadénopathie, le patient doit consulter son médecin afin d'écartier ou non un DRESS syndrome (où le pronostic vital est menacé). Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés, il faudra donc avoir une attention particulière lors d'antécédent d'abus médicamenteux.

**Le valproate sodique** Dépakine®, Dépakine chrono®, Micropakine ® est utilisé de manière hors AMM à des posologies allant de 500 à 1000 mg par jour. La prise doit se faire de préférence au cours des repas. Il est préconisé en présence d'aura prolongée. C'est un antiépileptique à effet GABA mimétique qui inhibe sa dégradation et sa recapture neuronale au niveau du système nerveux central. Il inhibe aussi le système glutamatergique par action au niveau des récepteurs NMDA et sur les canaux calciques voltages dépendants.

Suite à un retour de pharmacovigilance, la délivrance de valproate de sodium nécessite une prescription annuelle réservée aux neurologues et aux pédiatres chez l'enfant/adolescent de sexe féminin, ou chez les femmes en âge de procréer. Le renouvellement n'est pas restreint. Ce traitement doit être utilisé uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres médicaments compte tenu de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au valproate. Une surveillance particulière doit être mise en place pendant le traitement dans cette population. La patiente doit recevoir une brochure d'information patiente afin de comprendre les risques et signer un formulaire d'accord de soins. La réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être faite à intervalles réguliers et dès lors qu'une grossesse est envisagée. Le traitement par valproate peut être initié à la condition que la femme en âge de procréer utilise une contraception efficace. Les effets secondaires les plus souvent observés sont les nausées, les vertiges, l'insomnie, l'alopécie, la prise de poids, les tremblements, les troubles de la fonction hépatique, et les troubles cutanés.

Chez l'ensemble des patients une surveillance hépatique régulière doit être instaurée dès le début du traitement avec contrôle biologique de la fonction hépatique et surveillance des symptômes cliniques afin de diagnostiquer précocement une hépatopathie induite par le valproate. De même, le médecin doit mettre en place une surveillance hématologique régulière ; celle-ci doit être réalisée avant chaque chirurgie ou en cas d'apparition de saignement spontané. Le valproate de sodium ne peut être prescrit en présence d'une hépatite ou d'antécédent, de troubles du cycle de l'urée, ou de troubles mitochondriaux. Il ne doit jamais être pris avec de la méfloquine Lariam® et du millepertuis.

## **2. Les anti-migraineux spécifiques** <sup>5, 24</sup>

Les antimigraineux spécifiques du traitement de fond de la migraine sont des traitements anciens. Les études faites à l'époque ne répondent plus aux exigences



actuelles. De ce fait, l'HAS a estimé que le pizotifène et l'oxétorone ont un rapport efficacité/effets indésirables moyen (avis de la Commission de la Transparence, septembre 2016 pour l'oxétorone et mars 2012 pour le pizotifène). Le rapport est même jugé faible pour la flunarizine en raison du risque de syndrome extrapyramidal (avis de la Commission de la Transparence, mars 2012).

## **2.1 Les anti-sérotoninergiques**<sup>1, 24</sup>

**Le Pizotifène** est indiqué exclusivement dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans. Il est délivré sous le nom de spécialité de Sanmigran® dosé à 0,5 mg pour un comprimé. C'est un dérivé tricyclique qui possède des propriétés antisérotoninergiques, antihistaminiques, mais aussi quelques effets anticholinergiques. Il exerce un effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>. De par ces propriétés, le pizotifène s'oppose à l'effet de certains médiateurs chimiques responsables de la crise migraineuse. Dans une moindre mesure, il exerce un effet antidépresseur en entraînant une légère élévation de la thymie.

La posologie d'instauration du traitement doit être croissante afin de minimiser la somnolence et la sensation de lassitude : ces effets tendent à s'amenuiser progressivement. De ce fait, les trois premiers jours, le patient prendra un comprimé le soir, puis les trois jours suivants un comprimé le matin et un comprimé le soir, pour enfin à partir du septième jour prendre un à deux comprimés matin et soir selon l'efficacité. En général, trois comprimés sont suffisants mais la dose peut être augmentée jusqu'à six comprimés. Tout arrêt brutal du traitement doit être déconseillé afin d'éviter l'apparition de symptômes de sevrage.

Les effets indésirables principaux découlent de ses propriétés pharmacologiques. En raison des effets anticholinergiques, le patient peut se plaindre de glaucome, de rétention urinaire, de sécheresse buccale et de constipation. Pour ces raisons, la prise du pizotifène est contre-indiquée en présence d'un glaucome en angle fermé et de troubles uréthro-prostatiques. Une augmentation de l'appétit et une prise de poids sont fréquemment décrites. Du fait des propriétés anti-histaminiques, une sédation et une somnolence peuvent apparaître. Une attention particulière doit être prise au niveau de la fonction hépatique car le traitement peut potentiellement entraîner des atteintes hépatiques.

**L'Oxétorone** est commercialisé sous le nom de Nocertone® et il est dosé à hauteur de 60 mg par comprimé. C'est un antihistaminique H<sub>1</sub> ayant des propriétés antagonistes de la sérotonine (au niveau des récepteurs 5HT-2B) et de la dopamine. De plus, il possède des propriétés antalgiques et antiémétiques très intéressantes dans le traitement de la migraine. La posologie usuelle est de un à deux comprimés de Nocertone® par jour. Elle peut être augmentée à trois comprimés par jour au maximum lors de migraine rebelle. Les doses sont à répartir au repas du soir et au

coucher. Les principaux effets secondaires rencontrés sont la somnolence, les manifestations extrapyramidales lors d'utilisation de dose élevée. Des diarrhées profuses ont pu être observées, elles sont très exceptionnelles et cèdent à l'arrêt du traitement.

## **2.2 Les antagonistes du calcium**<sup>12, 24</sup>

**La flunarazine** est un antagoniste calcique sélectif. Elle est utilisée à 10 mg sous le nom de Sibelium® lors d'inefficacité des autres antimigraineux. Son efficacité dans cette indication serait due à l'opposition de l'entrée des ions calciques dans la cellule, entraînant une diminution de la vasoconstriction engendrée par les amines vasopressives libérées par l'endothélium et les plaquettes. La flunarazine possède une action antihistaminique H1, antidopaminergique et anticholinergique.

L'instauration de la flunarazine se fait à une dose de 5 mg, c'est-à-dire à un demi-comprimé à prendre le soir au coucher afin de minimiser la somnolence et la sédation. En cas de réponse clinique insuffisante, une augmentation de la dose à 10 mg par jour pourra être envisagée en fonction de la tolérance, sauf chez la personne de plus de soixante cinq ans. Par contre, un traitement inefficace après huit semaines doit être arrêté. Dans tous les cas, la durée du traitement ne doit pas excéder six mois.

Un autre traitement est à envisager en cas d'antécédents de dépression et chez les patients présentant des symptômes extrapyramidaux ou une Maladie de Parkinson. Le traitement devra être arrêté dès l'apparition d'une dépression (entre cinq à huit mois après la mise en route), de symptômes extrapyramidaux ou un autre effet indésirable grave induit par la molécule. Les principaux effets secondaires rencontrés sont la prise de poids et l'augmentation de l'appétit, la somnolence, la dépression, l'insomnie, la rhinite, la constipation, la nausée. Les propriétés anti-dopaminergiques de la molécule peuvent engendrer des symptômes extrapyramidaux à plus ou moins long terme (jusqu'à un an). Ces symptômes ne sont pas graves mais ils peuvent persister quelques mois après l'arrêt du traitement. De même, ils peuvent ne pas cesser complètement : le patient se verra prescrire un traitement antiparkinsonien dans le but de les minimiser.

## **3. Stratégie thérapeutique**<sup>5, 6, 9, 10, 24</sup>

L'instauration d'un traitement de fond se fait en accord avec le patient afin de restaurer une bonne qualité de vie et de prévenir l'abus médicamenteux. Ils permettent donc d'éviter le passage à la migraine chronique et aux céphalées par abus médicamenteux.

Selon les recommandations françaises, le prescripteur doit appréhender le traitement de fond de la migraine au travers de différentes questions.

### ***3.1 Quand mettre en place un traitement prophylactique ?***

La mise en place du traitement prophylactique doit s'associer à une démarche d'éducation. Le patient doit comprendre l'enjeu du traitement de fond : son but est de diminuer la fréquence et l'intensité des crises migraineuses et non de les supprimer.

Il se justifie en présence de crises fréquentes (plus de deux ou trois crises par mois), et/ou d'intensité sévère, et/ou longue, et/ou handicapante. Il permet aussi d'améliorer la réponse aux traitements de crise quand celle-ci est insuffisante ou de faible tolérance. Il s'avère nécessaire lorsque le patient consomme, depuis plus de trois mois, six à huit prises de traitement de crise chaque mois, que le traitement de crise soit efficace ou non. La principale raison est d'éviter l'abus de médicaments par surconsommation des médicaments symptomatiques. Toutes ces données sont recueillies via la tenue d'un agenda des crises migraineuses et la réalisation d'un questionnaire de qualité de vie (ex : HIT-6).

### ***3.2 Quelles molécules utiliser lors du traitement prophylactique ?***

Le choix du traitement de fond est individualisé à chaque patient. Il repose sur l'âge, la tolérance, les contre-indications, les co-morbidités, les traitements associés, les facteurs aggravants les crises migraineuses [Annexe 15]. Le traitement de fond étant un traitement de longue durée, il est important de faire attention aux préférences du patient. Il est primordial de ne pas omettre le traitement de crise en cours mais aussi les traitements de fonds utilisés précédemment. Le type de migraine doit être pris en compte : certains traitements prophylactiques ne peuvent pas être administrés chez le patient atteint de migraine avec aura (ex : les bêtabloquants). Tous ces critères priment sur l'efficacité présumée du traitement choisi car aucune molécule n'a démontré de supériorité. La priorité est d'obtenir le meilleur rapport bénéfice risque. D'après les recommandations françaises, le propranolol, le métoprolol, le topiramate, l'oxétorone et l'amitryptiline sont à privilégier en première intention, du fait de leur fort niveau de preuve d'efficacité, de leur bonne tolérance et de l'existence d'une AMM dans cette indication. En deuxième intention, le pizotifène, le valproate de sodium, et la gabapentine, peuvent être utilisés. La flunarizine est à prescrire en dernière intention lorsque les autres thérapeutiques se sont avérées inefficaces ou mal tolérées.

Tableau 10. Exemples de molécules à privilégier ou à éviter en fonction des situations

Situations	Molécules dans le traitement de fond	
	A privilégier	A éviter
Hypertension associée	Bétabloquants	
Dépression associée	Amitriptiline	Flunarazine
Grossesse, ou désir	Abstention thérapeutique (propranolol, amitriptiline)	Antiépileptiques, flunarazine, valproate de sodium
Prise de poids redoutée	Topiramate	Pizotifène, amitriptyline, flunarazine, valproate de sodium
Migraine aggravé par le stress	Bétabloquants	

### 3.3 Comment débuter le traitement ?

Le traitement doit être démarré par des faibles doses. Progressivement, elles sont augmentées jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace. Cette augmentation graduelle est faite de manière à minimiser l'apparition des effets secondaires. La durée de traitement minimale est de trois mois en l'absence d'intolérance. La plupart du temps, plusieurs traitements successifs doivent être essayés avant de trouver le plus adapté. Néanmoins, les associations médicamenteuses sont à éviter. A l'heure actuelle, elles n'ont pas démontré de supériorité par rapport à la monothérapie et elles potentialisent la survenue des effets indésirables.

### 3.4 Quand et comment évaluer le traitement prophylactique ?

Afin d'évaluer le traitement de fond, le patient doit tenir un agenda des crises où est noté la date de survenue d'une crise, sa durée, son intensité, si un traitement de crise a été pris ou non. L'efficacité du traitement peut être appréciée au terme de trois mois de médication. C'est pourquoi le patient ne doit pas interrompre prématurément le traitement. Pour se faire, le prescripteur et le pharmacien doivent informer le patient des bénéfices attendus et des potentiels effets secondaires bénins pour que ce dernier poursuive le traitement jusqu'à la fin de cette période. Le traitement est jugé efficace lorsqu'il réduit la fréquence des crises de moitié. Il est nécessaire de considérer également la diminution de l'intensité, de la durée, et de la consommation des traitements de la crise. De plus, si le traitement permet d'améliorer la qualité de vie du patient, celui-ci sera estimé nécessaire.

En cas d'efficacité insuffisante, la posologie journalière peut être augmentée tant que le ratio bénéfice risque reste favorable, ou alors une autre monothérapie peut être instaurée (changement de classe thérapeutique possible). Lors de plusieurs échecs successifs, l'observance du traitement doit être évaluée mais il faut aussi ne pas écarter la possibilité d'un passage à un abus médicamenteux.

En dernière intention, une bithérapie peut être parfois envisagée. Le prescripteur aura recours à deux molécules possédant des mécanismes d'action différents pour ne pas cumuler leur effet néfaste. Les posologies administrées devront être faibles dans le but de réduire leurs effets indésirables respectifs.

### 3.5 Quand et comment arrêter le traitement prophylactique?

Le traitement de fond de la migraine n'est pas un traitement à vie. Il est à adapter en fonction de l'évolution de la migraine. En pratique, un traitement efficace est poursuivi pendant six à douze mois puis il est diminué très progressivement jusqu'à l'arrêt définitif. Il est essentiel de ne pas stopper le traitement brutalement afin de limiter un potentiel effet nocebo. Cet effet est lié à la peur d'interrompre le traitement et de voir l'intensité et la fréquence des crises s'accroître de nouveau. En cas de réapparition de crises fréquentes six à douze mois après l'arrêt du traitement, le traitement prophylactique initialement instauré (et efficace) peut être à nouveau introduit.

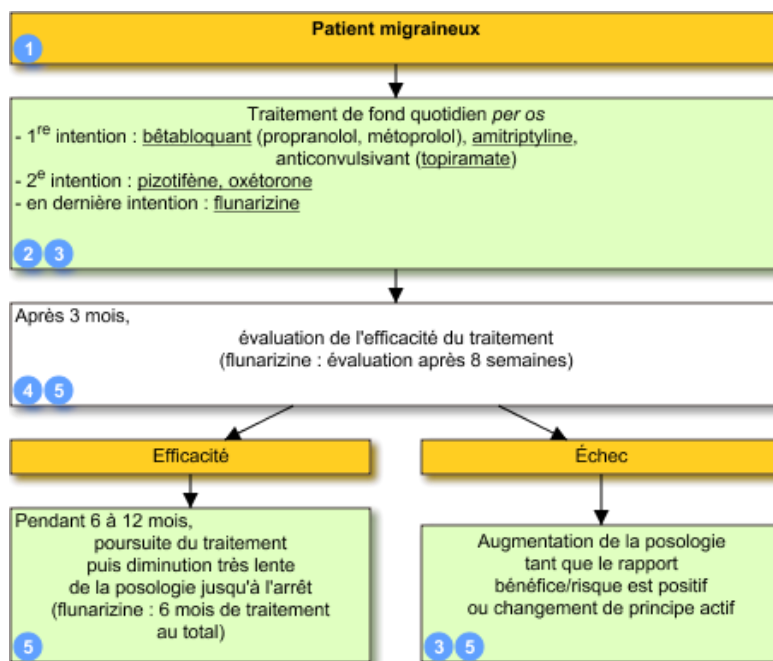


Figure 22. Stratégie thérapeutique du traitement de fond de la migraine [24]

### 3.6 Quelle place laisser aux approches thérapeutiques dites « alternatives » ?

Les thérapeutiques dites « alternatives » peuvent avoir un certain rôle dans la prise en charge de la migraine. Cependant, leur efficacité est difficile à prouver car il est difficile de les comparer à un placebo tout en respectant la méthodologie. De plus, l'effet placebo a une large place dans la résolution de la douleur migraineuse, il est donc ardu de trouver un modèle fiable de placebo pour comparer ces méthodes

alternatives. Ces approches peuvent être associées avec les traitements médicamenteux décrits précédemment.

Elles comprennent :

- les méthodes de relaxations (relaxation musculaire progressive, training autogène, autohypnose) ;
- le rétrocontrôle (thermal ou EMG) ;
- les thérapies cognitives et comportementales ou thérapies de gestion du stress ;
- l'acupuncture ;
- l'utilisation de compléments alimentaires (riboflavine, coenzyme Q10) et de la phytothérapie ;
- l'homéopathie ;
- les manipulations rachidiennes cervicales ;
- d'autres thérapies comme les stimulations électriques transcutanées (SET), l'ajustement de l'articulé dentaire, l'oxygénothérapie hyperbare, les champs électromagnétiques, et l'auriculothérapie.

Selon la littérature et les limites méthodologiques, les méthodes reposant sur la relaxation, la gestion du stress et le rétrocontrôle ont une efficacité non négligeable chez le patient anxieux et lorsque le stress est un facteur déclenchant, ou encore lors d'abus médicamenteux (garde B). Toutes ces méthodes ont une efficacité comparable : l'effet semble venir des notions de relaxation plutôt que de la méthode pour y parvenir. Lors de la relaxation, le patient doit se mettre dans un état de calme en relâchant ses muscles (la tension musculaire aggrave la douleur migraineuse), il doit apprendre à diminuer sa respiration et sa fréquence cardiaque afin de maîtriser son stress. Lorsque le patient repère une situation stressante pouvant provoquer une crise de migraine, il doit mettre en pratique ces méthodes pour minimiser la douleur. Dans cette optique, le pharmacien peut conseiller au patient la pratique de certaines disciplines comme le yoga, la sophrologie et les massages.

Le biofeedback est une application de la psychophysiologie : c'est une discipline qui permet d'étudier les relations entre les fonctions physiologiques et l'activité du cerveau. Elle a pour but de restituer au patient le contrôle sur son corps, y compris sur les fonctions « involontaires », afin de prévenir les crises de migraine.

En ce qui concerne l'acupuncture, l'homéopathie et les manipulations cervicales, les données actuelles ne permettent pas de conclure quant à leur efficacité dans la prévention de la migraine.

### **C. Les nouvelles perspectives** <sup>30, 31, 32, 33, 34, 35, 39</sup>

Depuis l'arrivée des triptans, il n'y a pas eu de progrès notables dans la prise en charge de la migraine. Cependant, de nouvelles molécules prometteuses sont à

l'étude et pourraient dans l'avenir étoffer l'arsenal thérapeutique [Annexe 16]. De même, de nouveaux systèmes d'administration pour les triptans et la dihydroergotamine sont en conception. Ces dispositifs présentent plusieurs avantages : le profil de tolérance des molécules est aujourd'hui bien établi, ce qui permet d'éviter les études précliniques et ainsi permet de réduire le coût des développements. Ces voies alternatives seront profitables si elles permettent d'atteindre des concentrations plasmatiques maximales, et ainsi une efficacité optimale tout en minimisant les effets indésirables vasoconstricteurs. De plus, certains laboratoires tentent d'associer un triptan avec une autre molécule (paracétamol, caféine, naproxène) afin de maximiser l'effet thérapeutique. Par contre, il n'y a pas d'étude clinique en cours pour de nouveaux triptans.

Tableau 11. Anciens médicaments, nouvelles approches pour la crise de migraine [35]

Compounds	Treatment class	Indications	Clinical phase
<b>New routes</b>			
DHE (MAP004)	Ergot alkaloid, delivered by inhalation	-	Phase III
Sumatriptan (NP101)	5-HT <sub>1B/1D</sub> , transdermal patch	-	Phase III
Sumatriptan (Intraject needle-free system)	5-HT <sub>1B/1D</sub>	-	Phase II
<b>Combination approaches</b>			
Rizatriptan and acetaminophen (paracetamol)	5-HT <sub>1B/1D</sub> , simple analgesic	-	Phase III-complete
Rizatriptan and caffeine	5-HT <sub>1B/1D</sub> , adenosine receptor antagonist	-	Phase III-complete
<b>Pediatric indications</b>			
Zolmitriptan	5-HT <sub>1B/1D</sub>	Adolescents	Phase III
Sumatriptan and naproxen	5-HT <sub>1B/1D</sub> and NSAID	Adolescents	Phase III
Rizatriptan	5-HT <sub>1B/1D</sub>	Children and adolescents	Phase III
<b>Associated symptoms</b>			
Sumatriptan and naproxen or eletriptan	5-HT <sub>1B/1D</sub> and NSAID	Absorption and gastric transit in and outside of an attack	Phase I
DHE (intranasal)	Ergot alkaloid	Migraine with cutaneous allodynia	Phase IV
Rizatriptan	5-HT <sub>1B/1D</sub>	Trigeminal unilateral cranial autonomic symptoms (lacrimation, eye redness, eyelid edema, nasal congestion or rhinorrhea, miosis or ptosis, forehead or facial sweating)	Phase IV
Rizatriptan	5-HT <sub>1B/1D</sub>	Rotational motion sickness in migraine patients	Active
<b>Devices</b>			
Transcranial magnetic stimulation	Noninvasive device	-	Phase III
Direct transcranial stimulation	Non-invasive device	-	Phase II

DHE dihydroergotamine, NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drug

La dihydroergotamine (MAP0004) est en cours d'évaluation via un inhalateur qui distribue la molécule sur une surface pulmonaire plus large, améliorant ainsi l'absorption systémique pulmonaire.

Le sumatriptan par voie transdermique, peut être une alternative utile chez les patients présentant des migraines avec vomissements. Le dispositif transdermique est à usage unique et il repose sur la technologie de l'iontophorèse. Cette voie d'administration permet d'avoir un taux plasmatique contrôlé, constant et identique à chaque utilisation. L'effet secondaire le plus fréquent est une réaction allergique au site d'application. D'autres systèmes d'administrations sont en cours d'expérimentation tel qu'un système de distribution sous-cutanée sans aiguille.

Au sujet des traitements expérimentaux, ils sont issus de diverses classes pharmacologiques :

- Les anticorps anti-CGRP
- Les antagonistes du CGRP
- Les antagonistes des récepteurs AMPA et des kainates
- Les inhibiteurs de la dépression corticale
- Les agonistes sérotoninergiques des récepteurs 5HT-1F
- Les agonistes des récepteurs opioïdes delta
- Les antagonistes du récepteur au glutamate
- Les antagonistes des récepteurs vanilloïdes
- Les inhibiteurs de la synthèse de l'oxyde nitrique
- Les antagonistes des récepteurs prostanoides

Tableau 12. Thérapeutiques émergentes dans la migraine aiguë [35]

Compounds	Treatment class	Clinical phase
COL-144	5-HT <sub>1F</sub> receptor agonist	Phase II-complete
Telcagepant (MK-0974)	CGRP receptor antagonist	Phase III-complete
BI 44370	CGRP receptor antagonist	Phase II-complete
BGG492	AMPA receptor antagonist	Phase II
Tezampanel (LY-293558)	AMPA and kainate receptor antagonist	Phase II
LY466195 <sup>a</sup>	GLUK5 kainate receptor antagonist	Phase II
SB-705498	TRPV1 receptor antagonist	Phase II-complete
NXN-188	Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) inhibition & 5-HT <sub>1B/D</sub> agonist	Phase II
GW274150	Inducible nitric oxide synthase inhibition	Phase II-complete
BGC20-1531	Prostanoid EP4 receptor antagonist	Phase II, phase I

<sup>a</sup>Not yet listed on the *ClinicalTrials.gov* website  
 AMPA  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoazolepropionic acid, CGRP calcitonin gene-related peptide, TRPV1 transient receptor potential vanilloid subfamily member 1

Tableau 13. Les médicaments en relation avec le CGRP testés dans des essais de phase III pour le traitement de la migraine en 2017. [90]

	Mechanism	Indication	Mode of administration	Phase 3 trial number	Completion (or estimate)
Ubrogepant (MK 1602)	CGRP receptor antagonist	Acute headache attack	Oral	NCT02828020 NCT02867709 NCT02873221	November, 2017 December, 2017 October, 2018
Erenumab (AMG 334)	CGRP receptor antibody	Prophylaxis (EM, CM)	Subcutaneous once a month	NCT02483585 NCT02456740 NCT03096834	March, 2017 June, 2017 March, 2019
Eptinezumab (ALD 403)	CGRP antibody	Prophylaxis (EM, CM)	Intravenous once every 3 months	NCT02559895 NCT02985398 NCT02974153	December, 2017 June, 2018 June, 2018
Fremanezumab (TEV 48125)	CGRP antibody	Prophylaxis (EM, CM)	Subcutaneous once a month or once every 3 months	NCT02629861 NCT02621931 NCT02638103 NCT03308968	May, 2017 April, 2017 April, 2018 August, 2019
Galcanezumab (LY 2951742)	CGRP antibody	Prophylaxis (EM, CM)	Subcutaneous once a month	NCT02614287 NCT02614183 NCT02614196 NCT02614261	December, 2018 October, 2018 April, 2019 July, 2019

EM=episodic migraine. CM=chronic migraine. CGRP=calcitonin gene-related peptide.

Table: CGRP-related drugs tested in phase 3 trials for migraine in 2017

La recherche de ces nouvelles molécules permet de préciser un peu plus la physiopathologie de la migraine.



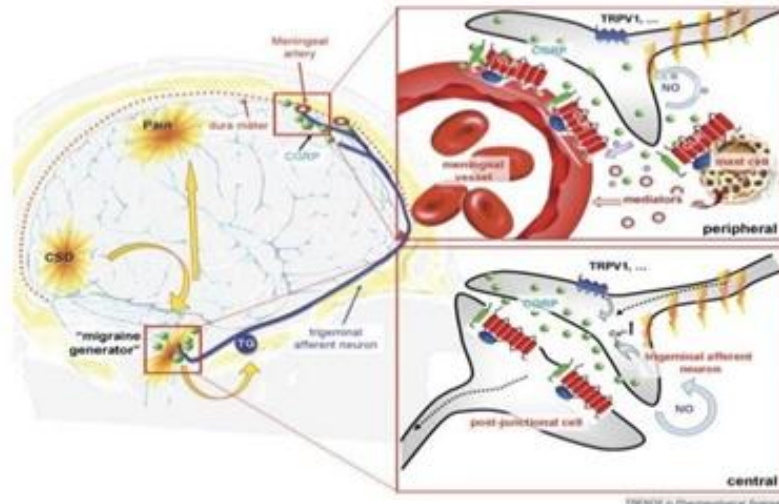


Figure 23. Schéma physiopathologie migraine

## 1. Les anticorps anti-CGRP <sup>41, 42, 90</sup>

Les anticorps anti-CGRP sont capables de reconnaître et de neutraliser le CGRP ou son récepteur. Le CGRP est un peptide relié au gène de la calcitonine. C'est un messenger de la douleur qui est libéré dans le système nerveux périphérique et central au cours de la crise migraineuse. Il semble être impliqué dans les événements périphériques de la migraine tels que la vasodilatation, l'inflammation et la libération des protéines d'extravasation. En effet, l'injection de CGRP est susceptible de provoquer des céphalées migraineuses. Les anticorps ont pour but d'induire un effet prophylactique chez les patients atteints de migraines épisodiques fréquentes (c'est-à-dire jusqu'à 14 jours de migraine par mois) ou de migraine chronique.

Quatre sociétés ont des études en cours :

- Anticorps ciblant le CGRP :
  - o Alder Biopharmaceuticals : eptinezumab (ALD403)
  - o Lily : galcanezumab (LY2951742)
  - o Teva : fremanezumab (TEV-48125)
- Anticorps ciblant le récepteur au CGRP :
  - o Amgen : erenumab (AMG 334)

Antibodies
• LY2951742: an anti-CGRP antibody given intravenously; showed preliminary evidence of efficacy in a phase 2 study. <sup>a</sup>
• ALD403: an anti-CGRP antibody given intravenously; showed preliminary evidence of efficacy in a phase 2 study. <sup>b</sup>
• AMG 334: an anti-CGRP antibody given subcutaneously in an ascending multiple-doses study in healthy participants and patients with migraine (NCT01723514).
• LBR-101: an anti-CGRP antibody given subcutaneously in a multicentre randomised, placebo controlled study in patients with high frequency episodic migraine (NCT02025556).

CGRP= calcitonin gene-related peptide

Figure 24. Anticorps ciblant le CGRP à l'étude dans le traitement de la migraine [35]

Lors du déroulement des études, les anticorps anti-CGRP ont démontré une efficacité à court-terme et une très bonne tolérance clinique. Actuellement, des études de phase III sont en cours. Elles vont permettre de vérifier l'efficacité des molécules sur une plus large population. En effet, le pourcentage de soulagement de la douleur semble important dans les premières études, mais il faut le rapporter au pourcentage élevé de bonne réponse dans le groupe placebo. Le nouvel enjeu est de vérifier la tolérance au long cours et le risque immunitaire de l'utilisation de dose répétée d'anticorps. De plus, il est primordial de surveiller l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre ces molécules. Le risque vasculaire ne doit pas être mis de côté, car le CGRP a une place prépondérante dans la vasodilatation en situation de stress.

Les anticorps à l'étude sont des anticorps monoclonaux humanisés. Ils doivent être administrés chez le patient à raison d'une à deux injections sous-cutanée par mois selon les molécules.

Tableau 14. Récapitulatif des données sur les anticorps anti-CGRP [54]

	Nombre de jours de migraine réduit		Effets indésirables	Divers
	Molécules	Placebo		
<b>Erenumab 70mg/mois (S9-S12)</b>	3,4	2,3	Fatigue, symptômes grippaux, arthralgie, douleurs dorsales	Réponse dose dépendante
<b>Eptinezumab 100mg/mois (S5-S8)</b>	5,6	4,6	Infections des voies aériennes (9%), des voies urinaires (5%), la fatigue (4%), arthralgies, douleurs dorsales, nausées et vomissements	Réponse complète 41% versus 17%
<b>Galcanezumab 120 mg/toutes les 15j</b>	4,3	2,3	Pas effets secondaires majeurs	Réponse complète 32% versus 17%
<b>Fremanezumab 60mg/mois</b>	6,3	3,5	Douleurs modérées au point d'injection, prurit	Réponse de 75% pour 31-34% des patients versus 11% Pas de réponse dose-dépendante

L'existence de malades montrant une réponse complète sous galcanezumab et sous eptinezumab laisse supposer que la physiopathologie migraineuse serait uniquement liée à la voie du CGRP chez certains migraineux mais cette théorie nécessite d'être étudiée plus minutieusement.

## 2. Antagonistes des récepteurs au CGRP : les gepants<sup>38</sup>

Les gepants sont des molécules qui ont pour but d'inactiver l'action du CGRP via la liaison à son récepteur.

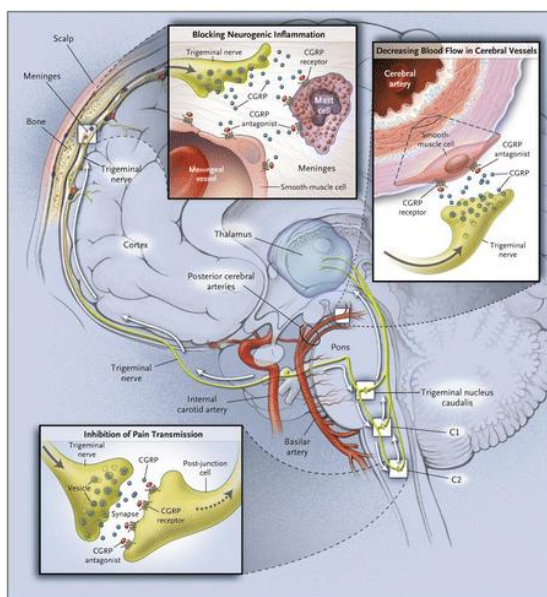


Figure 25. Les potentiels sites d'action des gepants [56]

Ils ont trois cibles potentielles :

- Inhibition de l'inflammation neurogène : la liaison des antagonistes aux récepteurs CGRP situés dans les mastocytes, empêche l'action inflammatoire du CGRP libéré par le nerf trijumeau.
- Inhibition de la transmission de la douleur : la liaison des gepants aux récepteurs CGRP permet de supprimer la transmission de la douleur en inhibant le relais central des signaux de la douleur du nerf trijumeau au noyau trigéminal caudal.
- Action sur les vaisseaux intracrâniens : les antagonistes sont capables de bloquer les récepteurs situés dans les cellules musculaires lisses des parois vasculaires. En découle une inhibition de la dilatation des artères intracrâniennes sans effet indésirable vasoconstricteur.

Ils semblent dépourvus d'activité vasoconstrictrice active, c'est-à-dire qu'ils vont à l'encontre de la vasodilatation pathologique sans augmenter la taille de repos normale des vaisseaux. Ce sont par conséquent des traitements utilisables chez les patients avec un risque cardiovasculaire.

- Olcegepant: a CGRP antagonist that was effective for acute migraine in a proof-of-concept study<sup>6</sup> but, because of poor oral absorption, could only be administered intravenously and was not developed further.
- BI 44370 TA: an oral CGRP receptor antagonist that showed, in a placebo-controlled, phase 2b dose-finding study, dose-dependent efficacy in the treatment of acute migraine attacks.<sup>5</sup> The development of the drug was terminated for unknown reasons.
- Telcagepant: a CGRP receptor antagonist was effective in the treatment of acute migraine attacks;<sup>7</sup> however, in a long-term study in which telcagepant was used daily for 3 months for migraine prevention, some patients showed marked increases of liver enzymes, and the drug development programme was terminated.
- MK-3207: The oral CGRP receptor antagonist MK-3207 was assessed for acute treatment of migraine in a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, two-stage adaptive study with two interim efficacy analyses to facilitate optimum dose selection.<sup>4</sup> We can only speculate that the development was terminated when the liver toxicity of telcagepant became known.
- BMS-927711: a potent, selective, competitive oral CGRP receptor antagonist without vasoconstrictor effects.<sup>7</sup> In a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study,<sup>7</sup> 885 patients were randomly assigned using an adaptive design to six doses of BMS-927711, sumatriptan 100 mg, or placebo. Significantly more patients in the BMS-927711 75 mg, 150 mg, and 300 mg groups and the sumatriptan group were pain free at 2 h after dose versus placebo.<sup>7</sup> Development has halted, but no information as to why has been provided.

Figure 26. Médicaments antagonistes du récepteur au CGRP

Le premier antagoniste des récepteurs au CGRP dont l'efficacité a été démontrée dans la crise migraineuse est **l'olcegepant** (BIBN4096 BS) développé par le laboratoire Boehringer Ingelheim. Il agit en bloquant l'accès du CGRP au site de liaison. Les études de phase II sont maintenant terminées. Elles ont révélé qu'une injection IV de 2,5 mg d'olcegepant soulage la céphalée à deux heures dans 66% des crises (27% pour le placebo) et sa disparition dans 44% des cas. Il se révèle significativement plus efficace que le placebo. Les principaux effets détectés sont des paresthésies et une asthénie avec une incidence de 12% d'après l'étude.

**Le telcagepant** est le premier antagoniste des récepteurs au CGRP disponible par voie orale. Des doses de 25 à 600 mg ont été étudiées lors des études de phase II et III dans le traitement de la crise migraineuse. Toutes les doses ont été bien tolérées et l'efficacité contre placebo a été confirmée (55% de soulagement à deux heures et 24-27% de disparition). Le telcagepant permet également de maintenir l'efficacité à 24 heures ; de faire disparaître les nausées, la photophobie, et la phonophobie. En ce qui concerne les effets secondaires, les patients se sont plaints d'effets mineurs tels que de la fatigue, des sensations vertigineuses, des nausées et une sécheresse de bouche. Cependant, une éventuelle hépatotoxicité dose et temps dépendants pourrait restreindre son utilisation en raison de son utilisation lors de crises répétées sur le long terme. En effet, lors d'administration à visée préventive, les transaminases des patients traités ont été fortement augmentées. C'est pourquoi, il n'est à l'heure actuelle plus à l'étude.

**Le Rimegepant** (BMS-927711) est un nouvel antagoniste puissant spécifique et sélectif des récepteurs du CGRP qui s'administre par voie orale. Lors d'une étude de phase I des doses de 25 à 1500 mg ont été testées chez des volontaires sains. La marge thérapeutique de cette nouvelle molécule est élevée dans le traitement de la

crise de migraine (efficacité contre placebo démontrée). La tolérance s'est révélée correcte, des effets secondaires du type nausées, instabilité posturale, élévation des transaminases, constipation ou les céphalées ont pu être observées. Au 31 décembre 2016, le rimpegepant a été administré à environ 687 sujets et aucun effet indésirable grave n'a été observé. Des études de phase III sont envisagées par le laboratoire biohaven.

### **3. Inhibiteur de la dépression corticale**<sup>33, 45</sup>

Le tonabersat est un benzopyrane en cours d'étude dans le traitement préventif de la migraine à aura. Il permet d'inhiber la dépression corticale propagée et l'inflammation neurogène. Cette inhibition est permise par le blocage des jonctions gap établies entre les neurones et les cellules gliales du ganglion trigéminal. En effet, la propagation au niveau corticale de la dépression corticale est rendue possible via ces jonctions gap. Selon l'hypothèse, le tonabersat serait capable d'éviter l'aura migraineuse par l'inhibition de la dépression corticale et par ce biais, il permettrait de prévenir la sensibilisation périphérique au niveau du ganglion trigéminal à la base du déclenchement de la céphalée douloureuse. Cet effet inhibiteur de la dépression corticale envahissante permet de réduire la libération de monoxyde d'azote. Pour rappel, le monoxyde d'azote est capable d'activer les afférences des fibres nociceptives trigéminales. Il permet aussi de diminuer la dilatation des méninges, sans provoquer de changements hémodynamiques systémiques. Pour toutes ces raisons, le tonabersat semble avoir un pouvoir antimigraineux très intéressant.

Les premières études cliniques ont été publiées dans Cephalalgia en 2009. Selon ces dernières, le tonabersat possède une efficacité relative sur la migraine à aura ; l'efficacité n'étant pas retrouvée lors de crise de migraine sans aura. Cette molécule semble prometteuse car elle cible une part non négligeable de la population des migraineux, celle des migraineux avec aura, qui à l'heure actuelle ne disposent pas de thérapeutique spécifique. Les données cliniques ont aussi révélé que la molécule est très bien tolérée (nausées, vertiges, céphalées non migraineuses) et qu'elle ne possède pas d'effet secondaire cardiovasculaire. L'absorption du produit étant relativement lente, son utilisation est à privilégier en prophylaxie. Néanmoins, le résultat des études s'est révélé négatif. En effet, le critère principal d'efficacité ne met pas en évidence de différence significative entre le tonabersat et le placebo : avec un taux de 50%, l'effet placebo a été singulièrement élevé dans cette étude. Aujourd'hui, le potentiel du tonabersat demeure uniquement fondé sur sa capacité à inhiber la dépression corticale envahissante. Sa place dans la physiopathologie de l'aura n'est plus à démontrer cependant l'hypothèse qu'elle est à l'origine des crises sans aura reste encore largement contestée.

#### 4. Agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1F</sub> <sup>35, 36, 37, 39</sup>

Le lasmiditan (COL-144) est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1F</sub> situés uniquement au niveau du système trigéminovasculaire (ganglion trigéminal et noyau trigéminal caudé). L'activation du récepteur 5-HT<sub>1F</sub> inhibe l'activation du noyau trigéminal, il permet donc de limiter la transmission du message douloureux et l'inflammation neurogène. Une étude contrôlée de phase II a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance par voie orale de plusieurs doses du lasmiditan (50, 100, 200 et 400 mg) versus placebo dans le traitement de la crise migraineuse. Elle a démontré une efficacité supérieure de la molécule par rapport au placebo dans le soulagement de la céphalée et des symptômes majeurs de la migraine deux heures après sa prise (50 mg : +17,5% ; 100 mg : +38,2% ; 200 mg : +28,8% ; 400 mg : +38,7%). Cette étude a confirmé le potentiel anti-migraineux de la forme orale, (démontré initialement pour la forme IV). Les effets secondaires se résument principalement à une somnolence, une asthénie, des sensations vertigineuses, des paresthésies et une lourdeur des membres. Néanmoins, dans l'étude de Ferrari et al, 65% des patients présentaient des effets secondaires, versus 43% pour les patients traités par le placebo. Färkkilä et al ont démontré que la survenue des effets indésirables augmentait avec la dose. Le lasmiditan n'induit pas d'effet vasoconstricteur ce qui rend possible son utilisation lors de troubles cardiovasculaires chez le migraineux. Ces résultats pourraient permettre d'ajouter les agonistes 5-HT<sub>1F</sub> à l'arsenal thérapeutique, tout en prouvant que l'effet vasoconstricteur n'est pas obligatoire à l'obtention d'un soulagement de la douleur lors de la crise migraineuse. Ils doivent toutefois être confirmés et être complétés par des études versus triptans. Le potentiel réel des agonistes 5-HT<sub>1F</sub> reste à évaluer : si leur efficacité s'avère être moindre par rapport aux triptans, ils devront être limités aux migraineux ayant des antécédents cardio-vasculaires contre-indiquant la prise des triptans. Le lasmiditan est actuellement en cours d'étude de phase III.

#### 5. Agonistes des récepteurs opioïdes delta <sup>44</sup>

Le système des opioïdes endogènes via les récepteurs delta a été étudié afin d'évaluer son implication dans les mécanismes physiopathologiques de la migraine. Le travail expérimental a consisté à l'injection de nitroglycérine chez la souris. En effet, la nitroglycérine est un déclencheur de migraine connu chez l'homme (hyperalgésie mécanique et thermique). Trois agonistes des récepteurs delta ont été testés (SNC80, ARM390 et JNJ20788560) : ils ont permis de diminuer significativement l'hypersensibilité mécanique et thermique induites par la nitroglycérine, même lors d'administrations répétées. Le SNC80 a aussi permis de réduire significativement le comportement aversif, ainsi que l'induction et la propagation de la dépression corticale envahissante. Il est donc évident que l'utilisation d'agonistes opioïdes des récepteurs delta peut s'avérer prometteuse dans le traitement de la migraine.

Les agonistes des récepteurs delta-opioïdes ont des propriétés différentes de celles des  $\mu$ -agonistes. Leur efficacité analgésique est moindre dans les modèles de douleur aiguë, mais ils ont montré une efficacité à dose inflammatoire chronique et neuropathique. De plus, ils n'induisent pas d'hyperalgésie après des administrations chroniques contrairement aux agonistes des récepteurs  $\mu$ -opioïdes. Leur activation n'induit pas d'état de gratification, ce qui limite la survenue d'abus médicamenteux. Finalement, les récepteurs delta-opioïdes modulent positivement l'état émotionnel grâce à leurs effets anxiolytiques et antidépresseurs. Cette modulation va avoir un rôle prépondérant sachant que la migraine est fréquemment associée à la dépression et à l'anxiété.

## 6. Autres <sup>35, 40, 39</sup>

D'autres molécules sont à l'heure actuelle à l'étude. Elles visent de nouvelles cibles neuronales et permettront sans doute dans l'avenir de faire des progrès thérapeutiques notables. Les travaux sur l'action d'antagoniste de la substance P ont mené à une impasse.

### Antagoniste du récepteur au glutamate

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur qui a un rôle central dans le transfert de l'information sensorielle et nociceptive dans le cerveau et la moelle épinière. Il opère à travers les récepteurs de glutamate ionotropes (iGluR) et les récepteurs métabotropes (couplés à la protéine G). Les récepteurs iGluR sont divisés en trois sous-types:  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoazolepropionique acid (AMPA), N-méthyl-D-aspartate (NMDA), et kainate. Ils sont situés dans les structures de relais de douleur impliquées dans la pathophysiologie migraineuse. De plus, le glutamate a lui-même un rôle à jouer en permettant l'activation trigéminovasculaire, la sensibilisation centrale et la dépression corticale. Lors d'une expérience avec un modèle de vasodilatation neurogénique, l'activation du récepteur iGluR a inhibé la vasodilatation au niveau de la dure-mère, ce qui suppose que l'antagoniste des récepteurs kainate permet d'exercer des effets anti-nociceptifs centraux.

Le tezampanel (LY-293558) est un antagoniste des récepteurs de l'AMPA et de kainate. Lors d'étude de phase II, il s'est révélé aussi efficace que le sumatriptan dans le traitement de la migraine, cependant il possède une moins bonne tolérance (effets secondaires chez 80% des patients contre 56% avec le sumatriptan).

Le BGG492 cible, pour sa part, les sous-types AMPA. Des essais cliniques de phase II sont en cours de réalisation. Il existe des preuves évidentes d'un rôle du récepteur AMPA dans la transmission trigéminovasculaire nociceptive. L'effet a été retrouvé plus fréquemment chez les migraineux à aura.

En conclusion, les thérapeutiques ciblant les récepteurs du glutamate ouvrent une nouvelle perspective dans le traitement de la migraine. Cependant, une surveillance

particulière de l'apparition d'effets indésirables doit être mise en place du fait de leur large distribution dans le système nerveux central.

### **Amiloride**

Le canal ionique ASIC (acid-sensing ion channel) est un canal ionique de la famille DEG/ENaC (degenerin gene family/ epithelium sodium channels) activé par l'acidification extracellulaire. L'amiloride permet d'inhiber ce canal ionique. C'est un médicament épargneur potassique avec une activité natriurétique et diurétique. Lors d'un modèle de migraine in vivo, il a été capable de bloquer la dépression corticale envahissante, et d'inhiber l'activation trigéminal. Grâce à une étude chez le migraineux avec aura du Professeur Goadsby, l'amiloride a montré une efficacité sur la durée de l'aura mais aussi sur la céphalée. Ce soulagement de la céphalée migraineuse pourrait supposer de l'intérêt du traitement dans la migraine sans aura. Pour ce faire, il est nécessaire de préciser son mécanisme d'action afin de pouvoir la considérer comme une cible thérapeutique potentielle.

### **Les antagonistes des récepteurs vanilloïdes**

Le SB-705498 est un antagoniste des récepteurs TRPV1 (The transient receptor potential vanilloid subfamily member 1). Le TRPV1 comprend des canaux cationiques non sélectifs. Ces canaux peuvent être stimulés par la capsaïcine, la chaleur et l'acide. Ce récepteur vanilloïde est localisé dans le système central et périphérique du trijumeau. Récemment, un rôle potentiel du récepteur TRPV1 a été démontré dans la sensibilisation du système trigéminé. En effet, le blocage du récepteur CGRP inhibe la dilatation initialement induite par la capsaïcine. L'enjeu est maintenant de confirmer l'effet anti-migraineux.

### **Inhibition de la synthèse de l'oxyde nitrique (monoxyde d'azote)**

L'oxyde nitrique synthase (NOS) permet de produire une molécule gazeuse, appelée l'oxyde nitrique (NO). Elle possède trois isoformes différentes: endothéliale (eNos), neuronale (nNos) et inducible (iNos). Au niveau des vaisseaux cérébraux et extra-cérébraux, la régulation du diamètre artériel est possible grâce au NO. Il est donc impliqué dans la physiopathologie de la migraine. Néanmoins, une angiographie des vaisseaux crâniens montre que la vasodilatation induite par le NO est résolue depuis longtemps lorsque la migraine apparaît. L'inhibition de la production de NO est une piste éventuelle de traitement non vasoconstricteur. Le GW274150 est un inhibiteur sélectif de l'iNOS avec des effets analgésiques. Dans un essai clinique randomisé, cette molécule n'a pas montré d'efficacité dans la migraine aiguë. Le NXN-188 est un inhibiteur de nNOS et un agoniste de récepteur 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub>. Il s'est avéré également inefficace dans une étude de phase II. Toutefois, une étude plus récente de phase II, a démontré des résultats positifs, et l'absence d'événements indésirables graves. En conclusion, des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'efficacité de telles molécules dans la prise en charge de la migraine.



### **Les antagonistes des récepteurs prostanoides**

Le BGC20-1531 est un antagoniste compétitif du récepteur EP4 prostanoides en cours d'essais de phase II. La prostaglandine E2 (PGE2) est estimée comme un intermédiaire important dans la transmission de la douleur et de l'inflammation. Lors d'études in vitro chez le rat, les prostanoides ont été capables d'induire la libération de CGRP dans les neurones du trijumeau. De plus, on a pu observer des taux élevés de PGE2 dans le sang veineux jugulaire durant les crises de migraine aiguë.

Le PGE2 agit grâce à divers récepteurs EP : l'activation des récepteurs EP1 et EP3 favorise la contraction des muscles lisses, tandis que l'activation des récepteurs EP2 et EP4 exerce une relaxation musculaire lisse vasculaire. L'activation des récepteurs EP4 par la prostaglandine est impliquée dans la dilatation vasculaire cérébrale. Par conséquent, les antagonistes des récepteurs prostanoides sont une cible possible afin de minimiser la vasodilatation lors de la crise migraineuse. Reste à voir s'ils seront plus efficaces que les agents anti-inflammatoires non spécifiques utilisés dans le traitement de la crise de migraine.

### **Agoniste des R-5HT1**

Le NXN-188 est un agoniste des récepteurs 5-HT1 et aussi un inhibiteur de l'oxyde nitrique synthase. Il est développé pour le traitement de la crise. Les résultats des études de phase II montrent une efficacité significative et en l'absence d'effet secondaire pertinent. Le NXN-188 est donc une cible à suivre dans l'avenir.

### III. Iatrogénie

#### A. Les mécanismes d'interaction médicamenteuse<sup>57, 58, 67,83, 84</sup>

##### 1. Généralités

Une interaction médicamenteuse est décrite comme une modification de l'effet thérapeutique d'un médicament lors de l'association de deux ou plusieurs traitements ou de substances. Les conséquences cliniques apparaissent parfois bénignes, néanmoins certaines interactions peuvent être responsables d'une hospitalisation voire du décès du patient. Les interactions médicamenteuses se distinguent par deux types de mécanismes : les interactions de l'ordre pharmacocinétiques et celles de l'ordre pharmacodynamiques.

##### **1.1 Les interactions de l'ordre pharmacocinétiques**

Les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques altèrent le devenir du traitement dans l'organisme, c'est-à-dire au niveau de la résorption (modification du pH et du transit gastro-intestinal, liaisons chélatrices, liposolubilité, compétition pour les transporteurs), de la distribution (compétition à la liaison aux protéines plasmatiques ou aux sites de stockage), du transport (glycoprotéine P), du métabolisme (cytochromes P450, glucuronoconjugaison) et de l'élimination. Par conséquent, son activité dépend des fonctions d'épuration et de biotransformation de chaque patient. Ces capacités sont très variables d'un patient à l'autre.

En ce qui concerne les cytochromes P450, ceux sont un complexe d'isoenzymes responsable du métabolisme de la majorité des médicaments. On en dénombre une trentaine, en sachant que quatre d'entre elles sont responsables du métabolisme de 90% des médicaments : CYP-1A2, CYP-2C9, CYP-2D6 et CYP-3A4. Les cytochromes 2D6 et 2C19 sont génétiquement polymorphes, leur activité varie d'un individu à l'autre. D'une part, la diminution du métabolisme d'un médicament provoque une augmentation de sa concentration et donc un surdosage avec un risque d'apparition d'effets indésirables. Cette diminution peut s'expliquer par deux mécanismes. Soit deux médicaments substrats du même cytochrome entrent en compétition au niveau du site de fixation : la molécule possédant la plus forte affinité se fixe en priorité et bloque le métabolisme du second substrat. Soit un médicament inhibe le cytochrome responsable du métabolisme du médicament qui lui est joint. D'autre part, les médicaments métabolisés principalement par les cytochromes P450 ont leur métabolisme augmenté en présence d'inducteurs enzymatiques. Ils sont éliminés plus rapidement et sont par conséquent moins efficaces. L'induction enzymatique peut mettre plusieurs semaines à se développer. A l'arrêt des inducteurs, les médicaments associés voient leur concentration augmentée avec un risque de surdosage. C'est pourquoi, les effets indésirables qui en découlent, peuvent survenir après la modification ou l'arrêt du traitement. De plus, pour certains

médicaments, les effets indésirables sont par la même occasion augmentés avec les inducteurs enzymatiques. Cette augmentation s'explique par une concentration plus importante de métabolites toxiques produits.

Tableau 15. Les principaux substrats, inhibiteurs et inducteur des principaux cytochromes P450 [59]

CYP	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	Clozapine, ropirinoles, méthadone, théophylline, caféine	Fluvoxamine, énoxacine, ciprofloxacine	Tabac
2C8	Paclitaxel, répaglinide	Gemfibrozil, clopidogrel, triméthoprime	Induction des CYP 2C/3A (CYP2D6 non inductible) : millepertuis, anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne...), anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)
2C9	Warfarine, acénocoumarol, fluindione	Miconazole	
2C19	Phénytoïne, diazépam	Voriconazole, toclopidine	
2D6	Tamoxifène, métoprolol, flécaïnide, propafénone	Fluoxétine, paroxétine, bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet	
3A4	Rivaroxaban, apixaban, inhibiteur de la tyrosine kinase, pimozone, immunosuppresseurs, sildénafil, tadalafil, vardénafil, ergotamine, dihydroergotamine, amiodarone, disopyramide, midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone, simvastatine, atorvastatine, vincalcaloïdes cytotoxique, ifosfamide	Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, cobicistat, antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole), macrolides (érythromycine, clarithromycine, télichromycine, josamycine), amiodarone, diltiazem, vérapamil, pamplemousse	

Pour l'élimination, de nombreux médicaments sont capables d'altérer cette fonction en réduisant soit la filtration glomérulaire, soit la sécrétion tubulaire ou encore la réabsorption tubulaire. Il en découle des interactions médicamenteuses par sous ou sur-élimination d'un médicament. Le patient qui présente une insuffisance rénale est exposé à l'accumulation de médicaments s'éliminant par cette voie, et donc à un surdosage avec une augmentation des effets secondaires. Certains médicaments engendrent des insuffisances rénales fonctionnelles tels que : les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans et l'aliskirène. D'autres médicaments sont néphrotoxiques et exposent à des insuffisances rénales organiques : certains anti-infectieux (amphotéricine B, aciclovir, valaciclovir...), les cytotoxiques (méthotrexate, cisplatine...), les immunodépresseurs, le lithium, les produits de contrastes iodés, les hypolipémiants...

### 1.2 Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamiques

Les interactions médicamenteuses pharmacodynamiques sont engendrées lors de l'association de traitements ayant des effets thérapeutiques et/ou des effets secondaires similaires ou contraires vis-à-vis d'un même système physiologique. Ces interactions sont prévisibles en fonction de la connaissance des mécanismes d'actions, et des effets des médicaments. Il peut s'agir par exemple d'une augmentation du risque de spasme artériel en cas de prise concomitante d'un

bétabloquant et d'un dérivé de l'ergot de seigle par des actions différentes mais additives sur la circulation des extrémités.

Les interactions pharmacodynamiques se divisent en trois types d'interactions. D'une part, l'association de deux médicaments peut entraîner une synergie d'action. Leurs effets thérapeutiques et/ou leurs effets secondaires communs s'additionnent. D'autre part, il peut s'agir d'une potentialisation. Les effets d'un seul des deux médicaments sont majorés. Enfin, l'ajout d'un médicament peut engendrer une diminution de l'activité du second médicament. Ce phénomène est appelé antagonisme : il peut être total ou partiel. Les effets des deux médicaments peuvent s'opposer. Dans tous les cas, ces différentes manifestations apparaissent lors de l'ajout d'un médicament mais aussi lors d'un changement posologique ou encore à l'arrêt d'un des traitements.

## **2. Gestion des interactions médicamenteuses**

Le bon usage du médicament repose sur le respect des référentiels, en premier lieu sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM) mais aussi sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP), et les avis émanant de la Commission de transparence (CT). Ces derniers représentent l'ensemble des connaissances sur le médicament.

L'ANSM a créé un Thésaurus des interactions médicamenteuses afin d'apporter aux professionnels de santé une information de référence sur les interactions médicamenteuses. La dernière version date de mars 2018. Les interactions sont classées par quatre niveaux :

- Contre-indication (CI) : caractère absolu.
- Association déconseillée (AD) : à être évitée, nécessite une évaluation du rapport bénéfice/risque et une surveillance étroite du patient.
- Précaution d'emploi (PE) : association possible lors du respect des recommandations afin d'éviter une interaction (adaptation posologique, surveillance clinique et biologique ...).
- A prendre en compte (APEC) : addition des effets indésirables.

De plus, la connaissance par le médecin et le pharmacien de l'effet thérapeutique d'un médicament et de son effet toxique est nécessaire pour appréhender une ordonnance. Ces effets dépendent de trois constantes : la concentration de la molécule, son activité et de la variabilité biologique qui résulte des facteurs externes (environnement, alimentation) et des facteurs internes (co-morbidité, polymorphisme). Le site DDI predictor est un outil intéressant pour les professionnels de santé car il permet de prédire l'incidence clinique d'une interaction pharmacocinétique. Il peut être utile dans l'analyse pharmaceutique en apportant des données chiffrées, par contre, il n'est pas voué à être utilisé en routine.

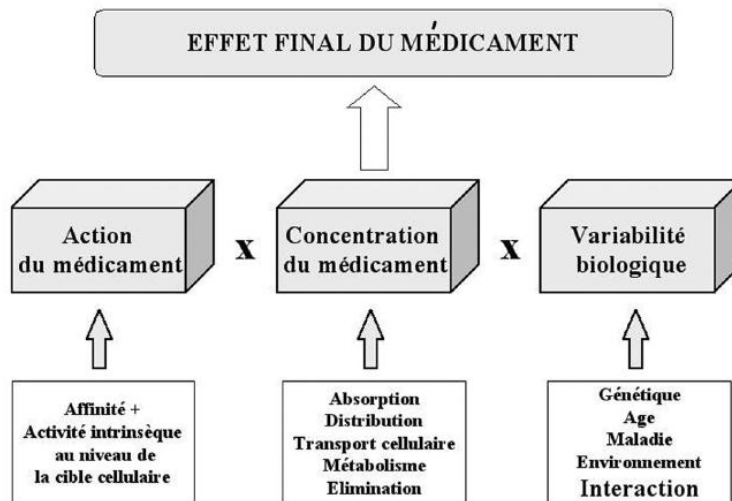


Figure 27. Trois principales composantes contribuant à l'effet d'un médicament [63]

Afin de minimiser les interactions médicamenteuses, il est nécessaire avant de prescrire (ou de délivrer) de reconnaître les situations à risques (les âges extrêmes, la polymédication, l'insuffisance rénale ou hépatique), d'identifier les classes thérapeutiques à risque d'interaction médicamenteuse et de repérer une potentielle automédication.

La prescription est nécessairement individualisée au patient. Chez le patient polymédiqué, le risque d'interaction est augmenté proportionnellement au nombre de médicaments pris. Les co-morbidités doivent être prises en compte car l'état physiopathologique joue un rôle dans la pharmacologie du médicament. En effet, la majorité des effets indésirables graves survenant lors d'une interaction médicamenteuse a lieu soit chez les personnes avec des comorbidités soit chez la personne âgée. Les pathologies concernées sont souvent l'insuffisance rénale et hépatique, le diabète, l'épilepsie, la migraine, les psychoses, les troubles du rythme cardiaque, etc. Le patient âgé présente généralement une insuffisance rénale associée à une ou plusieurs pathologies. Chez ce patient, la sensibilité aux effets indésirables est plus importante que dans le reste de la population. Pour cause, les mécanismes physiologiques de compensation sont moins efficaces avec l'âge ce qui aggrave les conséquences d'un effet indésirable.

Les associations à risque sont à éviter afin de prévenir les conséquences cliniques graves pour le patient. Elles sont variables d'un patient à l'autre. De telles associations peuvent être réalisées uniquement lorsque le patient retire un bénéfice plus important que les risques encourus. L'association doit être pertinente sur le plan thérapeutique et les conséquences cliniques doivent être maîtrisables. Dans ce cas, le patient doit être obligatoirement prévenu surtout en contexte de prescription multiple et il doit connaître les symptômes susceptibles de se manifester. Lors du conseil officinal, il est primordial que le pharmacien détecte les associations à risque en questionnant le patient sur ses traitements en cours mais aussi sur les traitements arrêtés récemment. Le pharmacien doit prendre en compte les médicaments

prescrits, les médicaments pris en automédication, mais aussi les compléments alimentaires et de phytothérapie. De plus, lui et son équipe, se doivent de repérer les classes thérapeutiques à risque : les médicaments à marge thérapeutique étroite, et les médicaments qui interagissent avec le cytochromes P450 et la glycoprotéine P. On peut citer notamment les antiarythmiques, les anticoagulants, les antiépileptiques, les antirétroviraux, les antidépresseurs, les immunodépresseurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antifongiques azolés, les hypolipémiants, les dérivés de l'ergot de seigle et les triptans.

Une bonne gestion des interactions médicamenteuses passe tout d'abord par leur anticipation. Une surveillance de l'effet clinique et des concentrations plasmatiques est à mettre en place lors d'interaction médicamenteuse à risque. Les doses devront aussi être adaptées individuellement. Les éventuels effets indésirables sont à détecter le plus précocement possible. Enfin, une alternative thérapeutique peut s'avérer nécessaire dans certains cas.

## **B. Les interactions médicamenteuses dans la migraine**

### **1. Médicaments de la crise migraineuse**

#### **1.1 Patients sous paracétamol** <sup>10, 57, 62, 63</sup>

Les interactions médicamenteuses sous paracétamol sont dues essentiellement à ses propriétés hépatotoxiques. Elle s'explique en grande partie par la production d'un métabolite toxique, la N-acétyl-benzoquinoneimine (NAPQI), via une mono-oxygénase à cytochrome P450 (principalement CYP2E1 mais aussi CYP1A2 et CYP3A4).

Les atteintes hépatiques liées au paracétamol peuvent être majorées en raison :

- D'une dose de paracétamol supérieure à six grammes par jour ;
- D'administration répétée de surdose de paracétamol ;
- D'une consommation importante d'alcool : l'alcool est un inducteur enzymatique et l'alcoolisme chronique engendre une déplétion en glutathion ;
- D'une affection hépatique préexistante ;
- D'une malnutrition, d'une anorexie ou d'un jeûne prolongé : ces situations exposent à une déplétion en glutathion ;
- D'administration concomitante de médicaments hépatotoxiques ;
- D'administration concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques.

Le risque d'atteinte hépatique est majoré lors de l'association de plusieurs médicaments hépatotoxiques avec une administration de paracétamol à des doses fortes et répétées : une surveillance hépatique est primordiale dans ces cas. Les médicaments hépatotoxiques sont nombreux, il peut s'agir d'anticancéreux, d'antibiotiques, d'antiépileptiques, d'immunosuppresseurs... Les médicaments les

plus souvent incriminés sont l'isoniazide, la carbamazépine, le paracétamol, la phénytoïne, l'amoxicilline-acide clavulanique, le valproate, l'érythromycine, le cotrimoxazole, le diclofénac... En présence de troubles hépatiques d'intensité ou d'évolution préoccupante, il est dans l'intérêt du patient d'arrêter les médicaments à risque hépatique et de les remplacer par un traitement plus adapté.

La dose du paracétamol intervient dans la toxicité directe de ses métabolites sur les hépatocytes (hépatotoxicité dose-dépendante), mais les conditions de son élimination participent aussi à son accumulation dans l'organisme. Pour sa part, le probénécide entraîne une réduction de l'élimination du paracétamol : il cause son accumulation dans l'organisme et ainsi des effets hépatotoxiques. L'association d'un inducteur enzymatique majore la quantité du métabolite toxique (NAPQI) en augmentant le métabolisme du paracétamol (voir Tableau 15). Dans ces cas, les atteintes hépatiques sont observées à des doses inférieures au seuil communément admis. Cependant, il existe de nombreuses controverses à propos du rôle de ces molécules inductrices du CYP2E1 (l'acarbose, l'alcool, l'isoniazide, la rifampicine, la phénytoïne et la carbamazépine). L'utilisation des inhibiteurs est problématique surtout à leur arrêt car le métabolite hépatotoxique du paracétamol va se former en plus grande quantité et engendrer potentiellement des atteintes hépatiques. Les médicaments inhibiteurs sont le cétinib, le ritonavir, l'isoniazide, et le disulfirame. Les médicaments ralentissant la vidange gastrique tels que l'exénatide et le liraglutide sont capables de diminuer la biodisponibilité du paracétamol. En ce qui concerne l'association aux anticoagulants oraux, elle fait l'objet d'une précaution d'emploi. Cette précaution a lieu lors de prise de paracétamol à des doses maximales (4 g/j) et ce pendant quatre jours minimum. Malgré tout, le paracétamol est l'antalgique de première intention chez le patient sous anticoagulant à condition de suivre l'INR.

## 1.2 ***Patients sous aspirine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens*** <sup>24, 57, 61, 64, 65</sup>

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement prescrits en France (environ trente millions de prescription par an) et ils sont aussi utilisés en automédication par de nombreux français. Les intoxications liées à l'aspirine ou aux AINS sont fréquentes mais elles sont exceptionnellement graves. Les AINS et l'aspirine ont des effets secondaires communs. La plupart de ces effets sont dose-dépendants (effets gastro-intestinaux, rénaux et hémorragiques). L'utilisation de forte posologie ou de médicaments ayant des propriétés et/ou des effets indésirables similaires peut majorer leur toxicité. Les AINS ne doivent pas être administrés ensemble sauf si l'association s'avère nécessaire. Celle-ci est déconseillée car la plupart du temps, il n'y a pas de gain d'efficacité et les effets secondaires sont potentialisés.

Le choix de l'AINS dépend des facteurs de risque individuel de chaque patient, de la sécurité d'emploi de chaque molécule, des traitements en cours et des préférences personnelles du patient. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser un AINS à dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible. Son efficacité et sa nécessité sont à réévaluer régulièrement en cas de douleur chronique.

Avant de prescrire un AINS, un médecin se doit :

- D'évaluer le risque digestif, cardiovasculaire et rénal
- De respecter les indications et les contre-indications
- De prévenir le patient des risques liés à leur utilisation et aux précautions à suivre en cas d'automédication
- De prendre en compte les interactions médicamenteuses

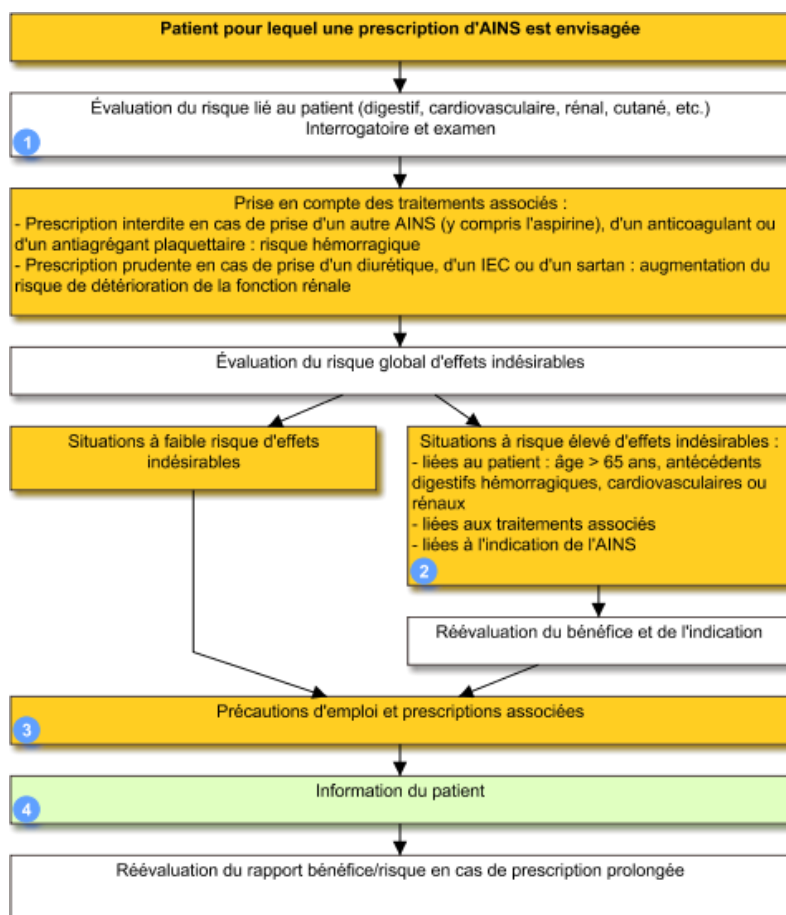


Figure 28. Patient pour lequel une prescription d'AINS est envisagée [24]

### (a) Interactions majorant le risque hémorragique

Les AINS et l'aspirine ont des effets antiagrégants plaquettaires. Leur association à des médicaments ayant ces mêmes propriétés peut conduire à un risque hémorragique : les héparines, les anticoagulants oraux, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiagrégants plaquettaires, les glucocorticoïdes... Selon les molécules, l'association peut être contre-indiquée, déconseillée ou à prendre en compte. Afin d'éviter la survenue d'effet hémorragique, il est préférable d'utiliser d'autres traitements de crise lors de situation à risque.



#### (b) Interactions majorant le risque d'ulcère et d'hémorragie digestive

Les AINS et l'aspirine sont capables de donner des lésions digestives susceptibles de saigner. Les facteurs de risques digestifs sont à considérer lors de la prescription : le sujet âgé, les antécédents de lésion gastro-intestinale, les comorbidités (maladie inflammatoire chronique des intestins), et certains médicaments. On peut citer principalement les diphosphonates, l'acide nicotinique, les anticholinestérasiques, le baclofène, les mucolytiques, le méthotrexate, les glucocorticoïdes, les ISRS, le clopidogrel, le tabac et alcool... Il est recommandé de prescrire un antiulcéreux en présence de ces facteurs de risque digestifs.

#### (c) Interactions induisant/majorant une insuffisance rénale

Les AINS sont des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, notamment les prostaglandines rénales. Par conséquent, ils diminuent la perfusion rénale et sont donc susceptibles d'induire une insuffisance rénale aiguë. Cette diminution a des répercussions d'autant plus importantes en situation d'âge avancé du patient, d'hypovolémie, d'insuffisance cardiaque, et de sténose de l'artère rénale. En effet, dans ces circonstances, l'inhibition de l'effet vasodilatateur des prostaglandines peut être délétère pour le patient et aggraver une de ces pathologies. De ce fait, ils sont déconseillés chez le patient à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (sujet âgé et/ou hypovolémique). Si les AINS sont tout de même prescrits, une surveillance biologique est nécessaire. Il convient d'éviter de les associer à d'autres médicaments perturbant la fonction rénale, comme les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes de l'angiotensine II, l'aliskirène, la ciclosporine, le tacrolimus et le tenofovir. Lorsqu'une telle association est réalisée, la fonction rénale du patient est à surveiller, ainsi que son état clinique. Dans des situations à risque telles que des déshydratations causées par des diarrhées ou une chaleur excessive, le bénéfice/risque de cette association doit être reconsidéré, un arrêt ou une réduction de posologie peut s'avérer nécessaire jusqu'à la résolution de l'état de santé du patient.

#### (d) Interactions ayant pour conséquence de diminuer l'élimination rénale d'autres médicaments

L'élimination rénale de nombreux médicaments est réduite par les AINS. Même minime, cette diminution peut engendrer des conséquences cliniques graves par accumulation de ces médicaments. Si l'association aux AINS est jugée nécessaire, une surveillance clinique est instaurée. Elle a pour but de détecter les signes de surdosage des médicaments pris conjointement. Une surveillance biologique est aussi essentielle, elle vise à suivre l'état de la fonction rénale par la clairance de la créatinine et si possible de doser le médicament. Les médicaments à risque sont le lithium, le méthotrexate, le pemetrexed, la digoxine, la metformine et certains antiarythmiques. En présence d'un de ces médicaments, la démarche à suivre dépendra de leur niveau d'interaction.

#### (e) Addition du risque d'œdème par rétention de sodium et d'eau

Les AINS inhibent la COX-2 au niveau rénal. Cette dernière permet de réguler la réabsorption tubulaire du sodium et de l'eau. Son inhibition entraîne une augmentation de la réabsorption, et par conséquent, les AINS occasionnent des rétentions de sodium et d'eau. Ces rétentions engendrent potentiellement des œdèmes, mais aussi une augmentation de la pression rénale. En réponse, le système rénine-angiotensine est activé et provoque une augmentation de la pression artérielle. Cette rétention hydrosodée n'est pas à négliger surtout chez les patients souffrant d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement ventriculaire gauche, et d'œdèmes. L'association avec un autre médicament ayant cet effet de rétention sodée peut entraîner la formation d'œdème : les inhibiteurs calciques (amlodipine, lercanidipine, manidipine ...); les opioïdes ; les minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes à forte dose ; les œstrogènes et les progestatifs ; les antiestrogènes (tamoxifène par exemple) ; les antiandrogènes... De plus, il ne faut pas omettre les médicaments contenant du sodium, comme les formes effervescentes. Pour exemple, un comprimé d'Efferalgan® 500 mg effervescent contient 412 mg de sodium.

#### (f) Addition des effets hyperkaliémiant

Des hyperkaliémies peuvent être induites par les AINS suite à la rétention hydrosodée. Celles-ci sont majorées par l'association d'un autre médicament hyperkaliémiant, tels que les sels de potassium ; les diurétiques hyperkaliémiant (amiloride, spironolactone, éplérénone ...), les IEC ; les sartans ; l'aliskirène, la digoxine, des immunodépresseurs (ciclosporine, tacrolimus ...) ; les héparines ; les époétines ; la drospirénone ; le triméthoprime ; la pentamidine et certains médicaments contenant du potassium dans les excipients, notamment les formes effervescentes. Malgré cela, certaines de ces associations ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Toutefois, il est important de les garder en mémoire.

#### (g) Addition des effets hyperuricémiant pour l'aspirine

L'aspirine entraîne à une élévation de l'uricémie. Elle peut être aggravée lors de l'association avec un autre médicament hyperuricémiant, comme notamment les cytotoxiques ; l'ivabradine ; l'aliskirène ; l'acide nicotinique ; les diurétiques de l'anse ; le ticagrélor ; des antituberculeux (éthambutol, pyrazinamide) ; des antirétroviraux (ritonavir, lopinavir, didanosine) ; l'amphotéricine B ; la ciclosporine et le tacrolimus ; les enzymes pancréatiques ; la théophylline ; la lévodopa ; les facteurs de croissance granulocytaire...

#### (h) Addition des effets photosensibilisants

Les AINS peuvent être responsables de réactions de photosensibilisation. En effet, elles ont pu être observées avec plusieurs AINS tels que l'acide tiaprofénique, le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, le naproxène, le piroxicam, le sulindac. En cas d'exposition solaire, il est nécessaire de prévenir le patient de ce risque et de ne pas le majorer en les associant à d'autres médicaments photosensibilisants : les psoralènes ; la témoporfine et le porfimère ; la vertéporfine ; certains antibiotiques (cyclines, fluoroquinolones, sulfamides) ; certains antifongiques (griséofulvine, terbinafine, voriconazole) ; des antiviraux (ribavirine, tipranavir) ; des antituberculeux (pyrazinamide, isoniazide) ; l'amiodarone ; la quinidine ; le furosémide ; l'hydrochlorothiazide ; le méthotrexate ...

#### (i) Autres interactions

Les AINS diminuent l'effet thérapeutique de certains médicaments, comme pour les hypotenseurs. La cause est l'augmentation de la pression artérielle induite par les AINS lors de l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices allant à l'encontre de l'effet des hypotenseurs (diurétiques, IEC, sartans...) ainsi que la rétention hydrosodée occasionnée. Chez le patient hypertendu, la prescription d'un AINS doit être associée à un contrôle rigoureux de la pression artérielle. Le patient doit être informé de ce risque avec les AINS qu'ils soient prescrits ou non (automédication). C'est pour cette même raison que l'association aux bêtabloquants est classée à prendre en compte dans le thésaurus des interactions médicamenteuses.

Les topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbant réduisent l'absorption de nombreux médicaments comme celle de l'aspirine. C'est une association qui fait l'objet d'une précaution d'emploi. Pourtant, elle peut être faite sans souci à condition de respecter un intervalle de deux heures entre les deux médicaments.

### **1.3 Patients sous triptans** 10, 24, 57, 58, 67, 68, 71, 72, 74, 79, 81, 96, 110

Les principaux risques liés à l'utilisation d'un triptan sont la survenue d'un syndrome sérotoninergique, d'une hypertension artérielle mais aussi d'une vasoconstriction artérielle. Cette vasoconstriction peut être responsable d'une ischémie coronarienne, cérébrale, ou colique. Les différentes interactions avec les triptans vont donc potentiellement entraîner un syndrome sérotoninergique, une majoration de cette vasoconstriction et engendrer des effets délétères chez le patient.

#### (a) Pharmacocinétique

La pharmacocinétique des triptans est propre à chaque molécule, et il en va de même pour les interactions qui en découlent. L'ensemble des triptans sont absorbés rapidement dans l'organisme, et sont faiblement liés aux protéines plasmatiques.

Pour le chef de fil, **le sumatriptan**, il est dégradé dans le foie par un métabolisme oxydatif via la monoamine oxydase de type A (MAO-A). Son métabolite est par la suite éliminé en grande majorité dans les urines sous forme libre ou conjugué à l'acide glucuronique.

**L'almotriptan** a une biodisponibilité orale de l'ordre de 70%. Son métabolisme est permis par une désamination oxydative via la MAO-A, mais il est aussi lié aux cytochromes 3A4, 2D6 et à la flavine mono-oxydase. Les métabolites produits sont inactifs. L'almotriptan est excrété dans les urines pour 75%, et pour l'autre partie dans les selles. La moitié de son élimination se fait sous forme inchangée.

**Le zolmitriptan** est métabolisé dans le foie via le cytochrome 1A2 et la MAO-A. Trois métabolites sont produits : l'acide indole acétique, les analogues N-oxyde et le N-desméthyl. Ce N-desméthyl est un métabolite actif avec des propriétés agonistes sérotoninergiques 5-HT<sub>1D</sub>. Il participe à l'activité du zolmitriptan. Le zolmitriptan est éliminé dans les urines et dans les selles.

**Le frovatriptan** est métabolisé majoritairement par le cytochrome 1A2. Par contre, la MAO-A n'a aucun effet sur son métabolisme. Il est éliminé dans les urines (32%) et les fèces (62%).

**L'élériptan** est lui métabolisé par le cytochrome 3A4 et légèrement par le 2D6, ce qui permet d'expliquer le nombre plus important d'interaction avec ce triptan. Il est aussi transporté dans le cerveau grâce à la glycoprotéine P. L'administration d'un inhibiteur ou d'un inducteur de cette dernière peut modifier la pharmacocinétique de l'élériptan.

**Le naratriptan** est éliminé de manière active dans les urines : il est retrouvé sous forme inchangée à hauteur de 50%, et 30% sous forme de métabolites inactifs. Le naratriptan est métabolisé par plusieurs isoenzymes du cytochrome P450. Etant donné la diversité des voies métaboliques nécessaires à son métabolisme, il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique notable.

Enfin, **le rizatriptan** est métabolisé par la MAO-A en divers métabolites dont l'un a une faible activité sérotoninergique. Une étude in vitro a montré son pouvoir inhibiteur sur le cytochrome 2D6, néanmoins, à ce jour, il n'y a pas d'étude clinique démontrant cet effet.

Tableau 16. Pharmacocinétiques des Triptans [29]

	Biodisponibilité (%)	LPP (%)	Tmax (h)	½ vie (h)	Métabolisme	Métabolite actif	Élimination %
<b>Sumatriptan</b>	sc : 96, per nasal : 16 per os : 14.3	14-21	0,17 h 1,5 h 2 h	2,5 h	MAO-A	non	Urines : 60 Fèces : 40 3% libre
<b>Rizatriptan</b>	40-45 %		2 h	2-3 h	MAO-A	oui, faiblement	
<b>Zolmitriptan</b>	40-46	25	1,5 h	2,5-3 h	MAO-A, CYP1A2	oui	Urines : 65 Fèces : 30 30% libre
<b>Almotriptan</b>	70	35	1-3 h	3,5 h	MAO-A, CYP3A4 et 2D6	non	Urines : 75 Fèces : 13 40% libre
<b>Elétriptan</b>	50	85	1,5 h	4-5 h	CYP3A4	oui	
<b>Naratriptan</b>	60-70	28-31	2-3 h	5-6 h	Cytochrome P450	non	Urines : 80 Fèces : 20 50% libre
<b>Frovatriptan</b>	22 à 30%	15	2-4 h	25h	CYP1A2	oui	Urines : 32 Fèces : 62

De par leur métabolisme, l'administration d'autres médicaments peut faire varier les paramètres pharmacocinétiques des triptans et induire selon les patients des conséquences cliniques. [Annexe 17]

Par exemple, on a pu démontrer que le sumatriptan retarde l'absorption du paracétamol utilisé par voie orale chez le migraineux. Les conséquences cliniques sont minimales car le soulagement de la crise migraineuse est plus probablement fourni par le sumatriptan que le paracétamol. En effet, il ne semble pas avoir d'efficacité pour traiter la crise de migraine.

(b) Médicaments augmentant les concentrations plasmatiques des triptans

#### Les inhibiteurs de la MOA (IMAO) sélectifs ou non sélectifs

Les IMAO, qu'ils soient sélectifs ou non, sont responsables de la diminution du métabolisme des triptans. En effet, la monoamine participe à la dégradation de la plupart des triptans (sumatriptan, almotriptan, zolmitriptan, rizatriptan). Par conséquent, la quantité de molécule active est majorée ce qui implique une augmentation de l'effet des triptans. Cette interaction ne semble pas être retrouvée avec le frovatriptan, l'élétriptan et le naratriptan du fait de leur métabolisme en liant plutôt avec les cytochromes. Cependant, par principe de précaution, ces triptans font l'objet d'une association déconseillée avec les IMAO. Les triptans qui sont eux-mêmes métabolisés par la MAO sont formellement contre-indiqués avec tous les IMAO :

- Les inhibiteurs non sélectifs tels que l'iproniazide (un antidépresseur), ou le linézolide (un antibiotique) ;

- Les inhibiteurs sélectifs A tel que le moclobémide ;
- Les inhibiteurs sélectifs B comme la sélégiline ou la rasagiline.

Une interaction semble avoir lieu entre le propranolol et le rizatriptan. En effet, on a pu observer une augmentation de 75% de la Cmax et 67% de l'ASC du rizatriptan chez le patient traité par propranolol. Ce dernier aurait un effet sur le système de la MAO de type A. Ainsi les posologies du rizatriptan sont à réduire de moitié sous propranolol (utilisation à 5 mg/prise), malgré des conséquences cliniques qui paraissent inexistantes. Le propranolol semble aussi inhiber le métabolisme du zolmitriptan.

Le patient doit être informé des risques d'interactions liés à son traitement. De plus, l'association d'un triptan à un IMAO n'est pas justifiée pour soulager la migraine, si en contrepartie le risque d'hypertension et de vasoconstriction artérielle est augmenté. Dans le cas où le patient est traité par un IMAO, il est recommandé d'utiliser un autre anti-migraineux.

#### Les Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4

Du fait de son métabolisme, l'élétriptan est le seul triptan où l'association avec un inhibiteur du cytochrome 3A4 peut être responsable d'effets cliniques significatifs. En effet, ces inhibiteurs entraînent une augmentation de la concentration de l'élétriptan en diminuant son métabolisme. Le prescripteur et le pharmacien se doivent d'être vigilants avec un certain nombre de médicaments comme notamment avec les antifongiques azolés, les macrolides, etc... (voir Tableau 15). Pour la même raison, il est déconseillé de prendre du jus de pamplemousse avec l'élétriptan. Pour exemple, la prise de ketoconazole augmente la concentration maximale (Cmax) de l'élétriptan de 170%, l'aire sous la courbe (AUC) de 490% [annexe 17]. En cas de nécessité de traitement par un inhibiteur du cytochrome 3A4, un autre triptan sera à privilégier tels que le sumatriptan, le zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, car leur métabolisme n'est pas, ou faiblement, en lien avec le cytochrome 3A4.

Tableau 17. Potentiel d'interaction de l'élétriptan avec certains inhibiteurs du CYP 3A4 [110]

	Puissance d'inhibition par rapport au CYP 3A4	AUC RATIO avec l'élétriptan
<b>Ketoconazole 200-400 mg/j</b>	- 0,98	5,36
<b>Josamycine 2000 mg/j</b>	- 0,99	5,61
<b>Jus pamplemousse</b>	- 0,51	1,73

*Fraction métabolisée par CYP 3A4 pour l'élétriptan est de 0,83*

#### Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 1A2

Le frovatriptan et le zolmitriptan sont eux métabolisés par le cytochrome 1A2. Ils pourraient potentiellement être sensibles à l'association avec des inhibiteurs de cette isoenzyme car ils diminuent le métabolisme de ces deux triptans. Par exemple, la

C<sub>max</sub> et l'AUC du frovatriptan sont augmentées de 27 à 41% lors de la prise de la fluvoxamine [annexe 17]. Une précaution supplémentaire est à prendre car la fluvoxamine est un ISRS. Pour le zolmitriptan, elles sont augmentées de 100% avec la cimétidine. L'association avec la fluvoxamine, la cimétidine et les fluoroquinolones est à faire avec prudence.

Tableau 18. Potentiel d'interaction du frovatriptan avec certains inhibiteurs du CYP 1A2 [110]

	Puissance d'inhibition par rapport au CYP 1A2	AUC RATIO avec le frovatriptan
<b>Fluvoxamine 50-200 mg/j</b>	- 0,99	1,28
<b>Cimétidine 800-1200 mg/j</b>	- 0,40	1,10
<b>Ciprofloxacine 750-1500 mg/j</b>	- 0,91	1,25

*Fraction métabolisée par CYP 1A2 pour le frovatriptan est de 0,22*

*Pas de donnée pour le zolmitriptan*

Malgré le lien irréfutable des cytochromes dans le métabolisme de certains triptans, le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM ne relève pas d'interaction entre les triptans et les inhibiteurs des cytochromes. En effet, il y a peu d'effets cliniques significatifs. Cela peut s'expliquer par une modeste affinité au cytochrome et la diversité des voies métaboliques utilisées pour les triptans. Mais, compte tenu des variabilités individuelles, une précaution reste de mise.

(c) Addition des effets indésirables

#### Addition des effets sérotoninergiques

Les triptans sont des agonistes de la sérotonine. De ce fait, ils exposent les patients à des effets secondaires sérotoninergiques. Ainsi, l'addition de médicaments avec ces mêmes propriétés entraîne une majoration des effets indésirables, et peut révéler un syndrome sérotoninergique. Ce phénomène est dose-dépendant. Il est la conséquence d'une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques centraux et périphériques.

La sérotonine (5-HT) a plusieurs fonctions qui dépendent de la région où elle est libérée et de l'implication des différents récepteurs. Au niveau central, la 5-HT exerce des effets sur le contrôle du comportement (attention, activités mnésiques, régulation des états affectifs...), les perceptions, les comportements moteurs et alimentaires, la thermorégulation... Au niveau périphérique, elle est responsable de la régulation de la motilité gastro-intestinale, de l'inflammation, de l'agrégation plaquettaire... La 5-HT est dégradée grâce aux monoamines-oxydases de type A et B.

Le syndrome sérotoninergique expose à des manifestations bénignes mais également à des conséquences cliniques graves pouvant occasionner une hospitalisation, voire le décès. Le patient présente des symptômes psychiques (agitation, confusion, hypomanie, voire coma), végétatifs (hypotension ou

hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sudation), moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité), et digestifs (diarrhée).

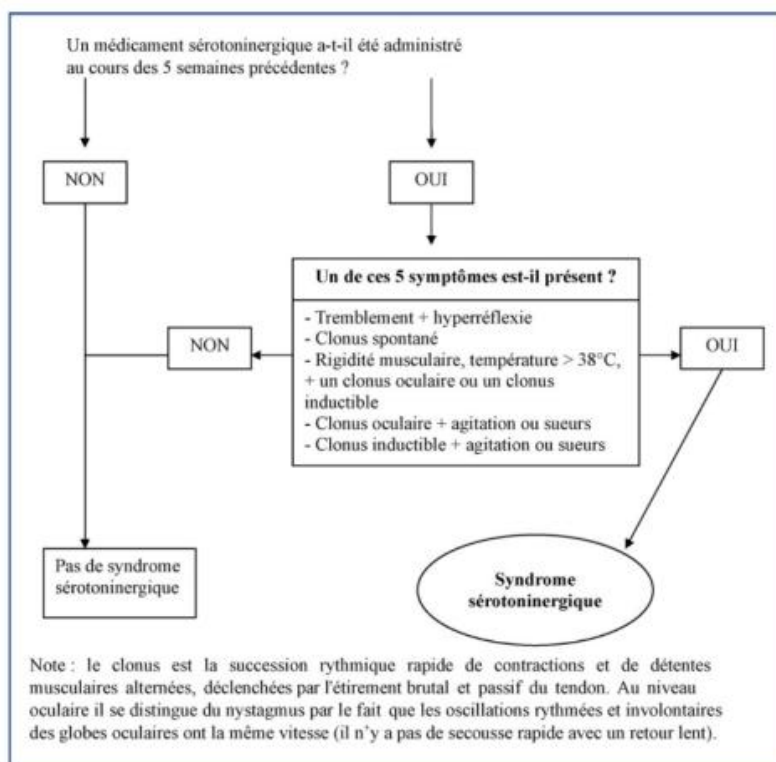


Figure 29. Organigramme décisionnel pour le diagnostic clinique du syndrome sérotoninergique [96]

En présence de ces symptômes, une autre étiologie doit tout d'abord être prise en compte. En effet, le diagnostic peut être difficile à poser compte tenu des symptômes sensiblement proches lors d'un syndrome malin des neuroleptiques. Le syndrome sérotoninergique est une cause médicamenteuse, c'est-à-dire qu'il a lieu dans le cadre d'une association de deux médicaments aux propriétés sérotoninergiques. L'effet peut être prolongé, même à l'arrêt du traitement en raison d'une demi-vie d'élimination longue de certain médicament sérotoninergique. D'après de nombreuses données, la toxicité sérotoninergique est attribuée majoritairement à la stimulation excessive des récepteurs post-synaptiques 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>1A</sub>.

Tableau 19. Diagnostic différentiel d'un syndrome sérotoninergique [96]

Diagnostic différentiel	Éléments permettant de les différencier d'un syndrome sérotoninergique
Syndrome anticholinergique	Réflexes normaux Pas de clonus Muqueuses et peau sèches Absence de bruits hydroaériques
Syndrome malin des neuroleptiques	Évolution lente sur plusieurs jours, bradykinésie Signes extrapyramidaux
Méningite, encéphalite	Pas d'excitation neuromusculaire
Syndrome de sevrage alcoolique	Alcoolisme chronique Hallucinations
Hyperthermie maligne	Inhalation d'agents anesthésiques Absence d'hyperréflexie et de clonus
Syndrome de sevrage au baclofène	Présence d'une pompe intrathécale de baclofène Réponse à la réintroduction du baclofène



La physiopathologie du syndrome sérotoninergique résulte de l'augmentation de la concentration en sérotonine par divers mécanismes :

- L'augmentation de la synthèse de la 5-HT (apport important de précurseurs, tryptophane...);
- L'augmentation de la libération synaptique neuronale de 5-HT (ex : amphétamines, cocaïne);
- Le blocage de la recapture neuronale de la 5-HT (ex : ISRS, IRSNA, certains opioïdes, le dextroéthorphan...);
- L'inhibition du catabolisme de la 5-HT (ex : IMAO sélectif ou non);
- La stimulation directe des récepteurs de la 5-HT (ex : buspirone, anxiolytiques ...)
- L'hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques sérotoninergiques;

Le syndrome sérotoninergique a surtout été décrit en présence de traitement par IMAO sélectifs ou non. Mais il peut aussi apparaître lors d'association de ces différents médicaments :

- des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) et les antidépresseurs imipraminiques (par exemple l'amitriptyline, la venlafaxine, la duloxétine ...);
- des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline;
- d'autres antidépresseurs : la miansérine, la mirtazapine, le millepertuis ...;
- des opioïdes : le dextrométhorphan, le fentanyl, l'oxycodone, le tramadol ...;
- autres : le lithium, la buspirone, la bupropion, les sétrons, le ginseng;
- etc.

Le millepertuis est une plante qui posséderait des propriétés IMAO-A et B mais elle serait également capable d'inhiber la recapture de la 5-HT, de la noradrénaline et de la dopamine. Seule ou en association, elle peut induire un syndrome sérotoninergique. En outre, elle est aussi inductrice du CYP 3A4.

Ces associations favorisent l'apparition de ce syndrome en augmentant la biodisponibilité de la sérotonine au niveau du système nerveux central. De plus, un surdosage en médicaments concernés par le syndrome sérotoninergique est possible lors d'association d'inhibiteurs des cytochromes P450 [annexe 18]. En présence d'une association à risque, le respect des posologies permet de le prévenir.

Les triptans seuls ne semblent pas augmenter le risque de syndrome sérotoninergique. De même, d'après les données de la pharmacovigilance, il se manifeste rarement lors de l'association d'un ISRS à un triptan. L'explication vient du mécanisme pharmacologique du syndrome sérotoninergique et de celui des triptans. En effet, les triptans ont peu d'affinités pour les récepteurs sérotoninergiques

responsables de ce syndrome. Néanmoins, les ISRS sont eux capables de le déclencher. En conséquence, une certaine vigilance est tout de même nécessaire lors d'une telle association surtout en présence d'un tremblement, d'une accélération du transit intestinal ou des troubles de la vigilance. Cette association a été classée à prendre en compte dans le thésaurus des interactions de l'ANSM.

En résumé, il est préférable de ne pas exposer le patient à l'addition des effets sérotoninergiques. Pour ce faire, l'association d'un triptan à l'un de ces médicaments est à éviter. Le triptan peut être remplacé facilement par un autre antimigraineux. Si ce n'est pas possible, le patient devra être informé des risques et des effets indésirables potentiels. Le triptan devra être arrêté dès le début de leurs apparitions.

#### Addition des effets vasoconstricteurs et hypertenseurs

Les triptans sont des vasoconstricteurs artériels. Ils entraînent une contraction des fibres musculaires lisses responsable d'une diminution des vaisseaux sanguins. L'addition à d'autres médicaments vasoconstricteurs majore ce risque. Les principaux médicaments responsables sont : les dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine), les agonistes dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride), les sympathomimétiques vasoconstricteurs (éphédrine, naphazoline, phényléphrine, pseudoéphédrine, oxymétazoline, tuaminoheptane, la noréphédrine), les amphétaminiques (benfluorex, bupropione, fenfluramine, méthylphénidate, sibutramine), la midodrine, l'adrénaline, la noradrénaline, la desmopressine...

D'après le thésaurus, l'association d'un dérivé de l'ergot de seigle vasoconstricteur à l'ensemble des triptans est contre-indiquée. Cette association engendre un risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle des coronaires. Selon les triptans, un délai de 6 à 24h est à respecter entre sa prise et celle du dérivé de l'ergot. Pour les mêmes raisons, l'administration des triptans métabolisés par la MAO (almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan), est contre-indiquée avec les IMAO qu'ils soient réversibles (moclobemide, linezolide, bleu de méthylène), irréversibles (iproniazide) ou les IMAO-B (rasagiline, selegiline). En ce qui concerne les autres triptans (eletriptan, frovatriptan, naratriptan), ces associations font l'objet d'une association déconseillée.

De par leur mécanisme, les triptans exposent à une vasoconstriction artérielle entraînant potentiellement une augmentation de la tension artérielle. Le risque d'hypertension est augmenté lors de l'association à un autre médicament majorant la tension artérielle. Ces médicaments peuvent être des vasoconstricteurs comme les triptans (voir ci-dessus), des médicaments responsables d'une rétention d'eau et de sodium (voir 1.2(e)), des médicaments à effets sur le système nerveux autonome ou des amines endogènes. Les principaux médicaments sont les AINS, les contraceptifs oestroprogestatifs, les IRSNa, et les IMAO. Les effets vasoconstricteurs des triptans

ne se limitent pas aux vaisseaux cérébraux, ils sont aussi retrouvés au niveau des coronaires. Les triptans vont donc s'opposer aux médicaments antiangoreux et aux hypotenseurs.

## Autres

Les triptans sont susceptibles de provoquer des convulsions. Le prescripteur et le pharmacien doivent rester vigilants lors de l'introduction de médicament abaissant le seuil épiléptogène chez le patient possédant des antécédents de convulsions. On peut citer comme médicaments : les neuroleptiques, les antihistaminiques H1 sédatifs, les antidépresseurs (IMAO, ISRS, IRSNa), le lithium, les opioïdes (tramadol surtout), les anticholinestérasiques, les atropiniques, les dérivés de l'ergot de seigle (principalement l'ergotamine), les dérivés terpéniques ... Il y aussi des situations qui doivent alerter telles qu'une hyponatrémie, un sevrage brusque en alcool ou en benzodiazépines, et une réaction antabuse.

	Sumatriptan	Zolmitriptan	Naratriptan	Rizatriptan	Almotriptan	Frovatriptan	Eletriptan
<b>Migraine acute treatments</b>							
Ergotamine/caffeine	CI	CS,CI	CI	CI	CI	CI	CI
Dihydroergotamine	CI	CI	CI	CI	CI	CI	CI
Paracetamol	CS	NCS	ND	ND	ND	ND	ND
Naproxen	NI	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Butorphanol	NCS	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Metoclopramide	ND	NI	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Migraine prophylactic drugs</b>							
Pizotifen	NI	NI	ND	ND	ND	ND	ND
Propranolol	NI	NCS	ND	CS	NI	NCS	NCS
Nadolol/atenolol	ND	ND	ND	NI	ND	ND	ND
Metoprolol	ND	ND	ND	NI	ND	ND	ND
<b>Tricyclic antidepressants</b>							
Flunarizine	NI	ND	ND	NI	ND	ND	NI
Flunarizine	NI	ND	ND	ND	ND	ND	NI
Methysergide	CI	CI	CI	CI	CI	CI	CI
<b>Metabolic inhibitors</b>							
Moclobemide, MAO-A-I	CI	CS	ND	CI	NCS	NI	ND
Selegiline, MAO-B-I	CI	NI	ND	CI	Caution	ND	ND
Cimetidine	ND	CS	ND	ND	ND	ND	ND
Fluconazole	ND	ND	ND	ND	ND	ND	CS
Ketoconazole	ND	ND	ND	ND	CS	ND	CS
Erythromycin	ND	ND	ND	ND	ND	ND	CS
Verapamil	ND	ND	ND	ND	NCS	ND	CS
Fluvoxamine	ND	ND	ND	ND	CS	ND	ND
Clarithromycin	NI	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SSRIs, SNRIs, SJW	Caution	Caution	Caution	Caution	Caution	Caution	Caution
<b>Metabolic inducers</b>							
Rifampicin	ND	NCS	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Lifestyle</b>							
Oestrogen/oral contraceptive	ND	ND	NCS	NI	ND	NCS	NI
Smoking	ND	ND	NCS	ND	ND	ND	ND
Alcohol	NI	ND	NI	ND	ND	ND	ND

CI known or suspected interaction or contraindication, CS interaction clinically significant, MAO-A-I monoamine oxidase A inhibitor, MAO-B-I monoamine oxidase B inhibitor, NCS interaction not clinically significant, ND no data, NI no interaction, SJW St. Johns wort, SNRIs serotonin noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibitors, SSRIs selective serotonin reuptake inhibitors

Figure 30. Résumé des interactions avec les triptans [74]

### 1.4 Patients sous dérivés de l'ergot de seigle<sup>24, 57, 59, 79</sup>

Aujourd'hui, seuls deux dérivés de l'ergot sont encore disponibles pour traiter la migraine : le tartrate d'ergotamine et la dihydroergotamine.

**L'ergotamine** est absorbée rapidement dans l'organisme. Sa Cmax est atteinte en 1,5 à 2 heures et sa biodisponibilité par voie orale est de l'ordre de 62%. L'ergotamine se fixe fortement aux protéines plasmatiques (98%) ce qui peut entraîner des interactions par déplacement de celles-ci. Elle est métabolisée de manière importante par le foie via le cytochrome 3A4. Des métabolites actifs sont

alors générés et prennent part à l'effet thérapeutique de la molécule. L'élimination de l'ergotamine et de ses métabolites se fait dans la bile en grande majorité. Le Gynergene caféiné® est la spécialité commercialisée en France, elle contient à la fois de l'ergotamine et de la caféine. La caféine permet d'accélérer le passage dans le sang de l'ergotamine et d'augmenter son absorption digestive. Quant à la caféine, elle est métabolisée principalement par le cytochrome 1A2. Par conséquent, l'addition de médicament modifiant le fonctionnement de ce dernier peut engendrer une majoration de l'absorption de l'ergotamine.

Concernant **la dihydroergotamine**, elle est commercialisée sous forme de spray nasal, le Diergospray®, ce qui lui permet d'être absorbée rapidement (en 45 minutes). Son métabolisme est très faible par voie nasale, en effet, 70 à 80% de la molécule est retrouvée sous forme inchangée dans le sang. Comme pour l'ergotamine, elle se fixe fortement aux protéines plasmatiques (93%) et elle est excrétée majoritairement dans les selles via la bile. Elle est aussi métabolisée par le cytochrome 3A4.

Le risque principal avec cette classe est une vasoconstriction artérielle potentiellement responsable d'une ischémie au niveau des extrémités ou d'autres tissus. Ce phénomène est appelé ergotisme, il peut aboutir à des conséquences graves telles que des nécroses tissulaires au niveau des extrémités, des gangrènes et des hypertensions artérielles. Le risque d'ergotisme est dû aux dérivés synthétiques médicamenteux qui sont capables d'induire des lésions fibrosantes cardio-thoraciques et parfois rétropéritonéales. Ils agissent en stimulant les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> par effet agoniste partiel dans les différents tissus. Les principaux symptômes de l'ergotisme sont des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements), une hypertension artérielle sévère, un syndrome ischémique des extrémités (paresthésies, ischémie, douleurs, voire une gangrène), un syndrome neurologique central (céphalées, délires, hallucinations, convulsion, coma)... Dans la majorité des cas, l'ergotisme est dû à une intoxication chronique, ou à un surdosage, ou encore à une interaction. Lors de la délivrance d'un dérivé de l'ergot, le pharmacien doit informer le patient des symptômes d'alerte. En effet, le patient doit consulter son médecin en cas de paresthésies, de douleurs ou de cyanose au niveau des extrémités ; de nausées ou de vomissements sans rapport avec la crise migraineuse. En raison des conséquences cliniques potentiellement graves, l'introduction d'un médicament à risque d'interaction avec les dérivés de l'ergot est à éviter.

(a) Pharmacovigilance<sup>76,77,78</sup>

Depuis des années, les dérivés de l'ergot de seigle sont connus pour être pourvoyeurs de nombreux effets indésirables comme notamment des hypertensions pulmonaires, des fibroses pulmonaires, rétro-péritonéales ou valvulaires cardiaques. Ces effets semblent liés à des propriétés agonistes partielles sur les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>. Le nombre de cas de fibroses, de valvulopathies et d'hypertension artérielle

pulmonaire n'étant pas négligeable, la commission de transparence (CT) a revu négativement la balance bénéfique/risque de plusieurs spécialités à base de dérivés de l'ergot de seigle. Par la suite, des spécialités à base de dihydroergotamine (Ikaran®, Tamik®, Seglor®, DHE amdipharm®) et de méthylsergide (Desernil®) ont été retirées du marché [Annexe 19]. Pour l'ergotamine, la CT conclut à un rapport bénéfique/risque moyen et considère qu'il s'agit d'un médicament de 2<sup>ème</sup> voire 3<sup>ème</sup> intention avec un SMR modéré. La chronicité de l'utilisation de l'ergotamine favorise l'apparition de ces effets secondaires. Le médecin et le pharmacien se doivent de repérer les patients dépendants aux ergotés et de les diriger vers des structures spécialisées.

(b) Des médicaments augmentent les concentrations plasmatiques des dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle

L'ergotamine et la dihydroergotamine sont des médicaments métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, l'administration des médicaments inhibiteurs du cytochrome 3A4 entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de l'ergotamine et de la dihydroergotamine. Ils exposent donc à un risque de surdosage et d'apparition d'un ergotisme. C'est pourquoi, l'utilisation des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 est contre-indiquée avec l'ergotamine et la dihydroergotamine (les macrolides, les inhibiteurs de la protéase du VIH, les inhibiteurs de la reverse transcriptase, les antifongiques azolés...). Par contre, les inhibiteurs modérés et faibles du CYP3A4 font l'objet d'une association à prendre en compte avec l'ergotamine et la dihydroergotamine. On peut citer : la cimétidine, la spiramycine, le clotrimazole, le fluconazole, le jus de pamplemousse. Par opposition, les médicaments inducteurs du CYP3A4 peuvent générer une diminution de l'effet thérapeutique de l'ergotamine. Ils font donc l'objet d'une association à prendre en compte (par exemple névirapine, rifampicine).

(c) Addition d'effets indésirables

Les dérivés de l'ergot sont responsables de vasoconstriction artérielle. De ce fait, leur association à des médicaments vasoconstricteurs, tels que les autres alcaloïdes de l'ergot, les triptans et les sympathomimétiques sont à proscrire afin de ne pas majorer le risque de vasoconstriction et de poussées hypertensives. Le tabagisme sévère n'est pas recommandé avec les dérivés de l'ergot pour les mêmes raisons. L'association de la dihydroergotamine et l'ergotamine est contre-indiquée avec les triptans (voir B.1.3(c)). Elle est déconseillée avec : les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, les sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) ; les sympathomimétiques.

Les bêtabloquants sont responsables de spasme artériel avec l'apparition d'une ischémie des extrémités lorsqu'ils sont associés à l'ergotamine et la dihydroergotamine. Une précaution d'emploi est de mise lors de l'association de

l'ergotamine avec le propranolol et l'oxprénolol. Pour les autres bêtabloquants, l'association est à prendre en compte.

#### (d) Autres

L'utilisation conjointe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'ergotamine est à prendre en compte, car elle peut engendrer un syndrome sérotoninergique. En effet, le mécanisme impliqué semble être la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> à la fois par l'ergotamine et par les ISRS.

Les dérivés de l'ergot de seigle peuvent entraîner des convulsions. Une vigilance reste de mise lors de l'utilisation de médicaments épiléptogènes. (voir B.1.3(c)).

## 2. Médicaments de fond de la migraine

### 2.1 *Patients sous bêtabloquant* <sup>24, 57, 67, 101, 102, 103, 110</sup>

Les bêtabloquants représentent le traitement de fond de première intention pour traiter la maladie migraineuse. Les bêtabloquants les plus utilisés dans cette indication sont le propranolol et le métoprolol car ils disposent d'une AMM. Dans l'ensemble, les bêtabloquants sont tous métabolisés par l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450. La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du métoprolol et du propranolol est en lien majoritairement avec le polymorphisme du CYP 2D6. De ce fait, les posologies sont à adapter selon les patients. Par exemple, les doses administrées devront être plus faibles chez les métaboliseurs lents.

**Le propranolol** est une molécule liposoluble, elle traverse facilement les membranes cellulaires et se diffuse donc dans tout l'organisme. Dans le sang, le propranolol se lie fortement aux protéines plasmatiques à hauteur de 90%. Il subit un effet de premier passage hépatique important. Divers métabolites actifs sont produits par le biais de l'isoenzyme CYP 2D6 (59%), CYP 1A2 (26%) et CYP 2C9 (15%). Ces derniers sont éliminés par le rein sous forme de glycuconjugués. Une petite partie de la molécule mère est éliminée de manière inchangée. La demi-vie d'élimination plasmatique du propranolol est d'environ 3 heures. D'après certaines études chez le rat, le propranolol semble avoir une certaine affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> situés dans système nerveux central. Cette propriété suggère un lien entre l'action sur ces récepteurs et l'efficacité des traitements prophylactiques pour traiter la migraine.

Pour sa part, **le métoprolol** est également liposoluble mais il se lie faiblement aux protéines plasmatiques (10%). Il est métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 2D6 (71%) et 3A4 (25%). Il est éliminé par le rein sous forme de métabolites. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 3 à 5 heures.

#### (a) Addition des effets indésirables

Les bêtabloquants sont des molécules possédant plusieurs propriétés au niveau cardiaque : des effets bradycardisants, des troubles de la conduction cardiaque, un effet inotrope négatif... Pour ces raisons, l'ajout de certains médicaments est à faire avec prudence notamment avec d'autres médicaments bradycardisants, hypokaliémiants et torsadogènes... Une surveillance cardiaque est donc nécessaire.

Les bêtabloquants sont capables de majorer les phénomènes de Raynaud en induisant des spasmes artériels. En effet, des ischémies au niveau des extrémités ont été montrées lors d'une prise d'un dérivé de l'ergot de seigle vasoconstricteur et d'un bêtabloquant (voir plus haut B.1.4(c)). Le patient peut se plaindre de crampes, elles peuvent être majorées avec les statines, les fibrates, les diurétiques, les laxatifs, les corticoïdes... Enfin, des cauchemars peuvent apparaître surtout avec le propranolol mais aussi avec certains triptans, des opioïdes, des benzodiazépines, des antidépresseurs... Leur association peut donc les aggraver.

#### (b) Effets s'opposant aux propriétés d'autres médicaments

De par leurs propriétés cardiovasculaires, les bêtabloquants minimisent les réactions de compensation cardiaque lors de situations d'hypotension ou de choc. Notamment, l'action de l'adrénaline est perturbée chez les patients sous bêtabloquants. De plus, l'effet hypertenseur de l'adrénaline peut être fortement augmenté avec un risque de réaction hypertensive associée à une bradycardie lors de l'utilisation de bêtabloquant et de l'adrénaline.

Les bêtabloquants sont des médicaments possédant une action antagoniste au niveau des récepteurs bêta-adrenergiques situés dans le cœur, les vaisseaux et les bronches. Ils masquent certains des signes de l'hypoglycémie notamment la tachycardie et les tremblements. En outre, les bêtabloquants agissent sur le système sympathique qui est lui impliqué dans la régulation de la sécrétion d'insuline et du métabolisme des hydrates de carbone. De ce fait, cela peut expliquer les nombreux cas d'hypoglycémie et d'hyperglycémie observés chez les patients sous bêtabloquants. De plus lors de ces hypoglycémies, la mobilisation du glucose endogène est la plupart du temps déclenchée par une stimulation adrénergique. L'adjonction d'un bêtabloquant à ces traitements entraîne une diminution de cette mobilisation ainsi qu'un retard de la détection de l'hypoglycémie et de sa prise en charge. Le malaise hypoglycémique est donc souvent prolongé. Ce risque est moindre avec les bêtabloquants dits non cardiosélectifs tels que le propranolol. Par conséquent, les associations d'un bêtabloquant avec les hypoglycémifiants (l'insuline, les sulfamides, les gliptines et le répaglinide) font l'objet d'une précaution d'emploi. De plus, les bêtabloquants s'opposent aussi aux traitements de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive par l'inhibition des récepteurs bêta-adrenergiques. Lors de l'utilisation d'un bêtabloquant, les patients asthmatiques ou

atteints d'un syndrome obstructif s'exposent à la survenue d'un bronchospasme sévère, potentiellement mortel.

### (c) Interactions d'ordre pharmacocinétique

L'administration d'un inhibiteur de l'isoenzyme du CYP 2D6 entraîne une accumulation dans l'organisme du métoprolol et du propranolol avec un risque potentiel pour le patient. De nombreux médicaments sont des inhibiteurs du cytochrome 2D6, les principaux sont la cimétidine, l'amiodarone, certains antidépresseurs (escitalopram, fluoxétine, paroxétine, duloxétine...), le rizatriptan... Le propranolol est aussi métabolisé par l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome. Ainsi, les inhibiteurs de cette isoenzyme peuvent aussi jouer un rôle dans les interactions avec le propranolol. Il est capable de diminuer la clairance du zolmitriptan, qui est également un substrat pour CYP1A2. Le propranolol augmente aussi l'effet du rizatriptan (le mécanisme est encore inconnu). Néanmoins, ces interactions pharmacocinétiques sont peu susceptibles d'être cliniquement significatives. A contrario, l'utilisation des inducteurs enzymatiques du CYP1A2 et de 2D6 entraîne une majoration du métabolisme du métoprolol et du propranolol, et ainsi une diminution de l'effet prophylactique dans le traitement de la crise migraineuse.

Tableau 20. Potentiel d'interaction du propranolol et du métoprolol avec certains inhibiteurs du CYP 2D6 [110]

	Puissance d'inhibition		AUC RATIO avec le propranolol	AUC RATIO avec le métoprolol
<b>Amiodarone 1200mg/j</b>	CYP 3A4	- 0,42	1,59	2,13
	CYP 2D6	- 0,60		
	CYP 2C9	- 0,40		
<b>Fluoxétine 20-60 mg/j</b>	CYP 3A4	- 0,28	2,43	3,91
	CYP 2D6	- 0,95		
	CYP 2C9	- 0,99		
	CYP 2C19	- 0,80		
<b>Terbinafine 150-250 mg/j</b>	CYP 2D6	- 0,92	2,65	2,88
	CYP 1A2	- 0,23		

L'utilisation de la lidocaïne par voie intraveineuse est à faire avec précaution chez le patient traité par un bêtabloquant. Car ces derniers augmentent la concentration plasmatique de la lidocaïne en diminuant sa clairance hépatique. Ils exposent donc à un surdosage qui s'exprime par l'apparition d'effets indésirables cardiaques et neurologiques. Son utilisation avec un bêtabloquant est donc à faire avec une précaution d'emploi.

La propafénone augmente les concentrations plasmatiques de métoprolol et de propranolol. Son association fait l'objet d'une précaution d'emploi. Il en va de même avec l'hydroxychloroquine et la chloroquine car ils augmentent les concentrations plasmatiques et les effets dose-dépendants par diminution du métabolisme du métoprolol.



Certains bêtabloquants dont le métoprolol et le propranolol inhibent le transport OCT2. Ce dernier permet par exemple d'excréter la metformine dans les urines. Les autres inhibiteurs du transporteur OCT2 sont la clonidine, la cimétidine, le triméthoprine. En inhibant OCT2, la metformine s'accumule dans le sang et le risque d'effet secondaire est augmenté, notamment le risque d'acidose lactique. Cette interaction médicamenteuse est susceptible de se manifester lors de l'utilisation de forte dose de bêtabloquant chez un patient avec une fonction hépatique ou rénale diminuée ou un polymorphisme génétique affectant leur métabolisme.

## **2.2 Patients sous anti-épileptique**

Les traitements antiépileptiques sont souvent retrouvés chez le migraineux. En effet, ils font partie de l'arsenal thérapeutique du traitement de fond de la migraine mais ils sont parfois présents en raison d'une épilepsie associée. Selon la littérature, les deux maladies sont fréquemment liées. Ainsi, on peut retrouver des associations d'antiépileptiques chez ces patients. Ces associations entraînent un risque plus important d'interaction médicamenteuse.

(a) Topiramate <sup>24, 29, 57, 86, 87, 88, 94, 95</sup>

A la différence des autres antiépileptiques, la demi-vie plasmatique du topiramate est longue, sa cinétique est linéaire et prévisible. Il ne s'associe pas spécifiquement aux protéines plasmatiques. Son métabolisme passe par une hydroxylation, une hydrolyse et une glucuronidation. Cependant, la quantité de topiramate métabolisée est faible (moins de 20%). L'élimination se fait par voie rénale principalement sous forme inchangée (de l'ordre de 60 à 70%). De ce fait, le topiramate est capable d'affecter l'élimination de médicaments qui sont eux aussi en grande partie éliminés par les urines. Les interactions médicamenteuses semblent peu susceptibles de se produire lorsque le topiramate est utilisé à des doses inférieures à deux cents milligrammes par jour. Ainsi, plus la dose en topiramate sera importante plus le risque d'interaction sera considérable.

Le topiramate possède un modeste pouvoir inducteur enzymatique au niveau du cytochrome (majoritairement le CYP 3A4). En revanche, il est lui-même sensible aux inducteurs enzymatique en cas d'association. La phénytoïne et la carbamazépine diminuent les concentrations plasmatiques du topiramate. L'association avec le valproate (VPA) modifie la clairance orale (CL/F) mais elle ne semble pas affecter l'activité du topiramate ou du VPA. L'association est contre-indiquée avec le millepertuis car la plante entraîne une perte d'efficacité du topiramate. Le topiramate semble inhiber légèrement l'isoenzyme CYP2C19 de manière dose-dépendant et interfère donc avec des médicaments métabolisés par cette dernière tels que le clopidogrel, le diazépam, la fluoxétine, le gliclazide, les inhibiteurs de la pompe à proton, l'imipramine, le moclobémide et le proguanil.

Chez la femme sous topiramate, l'efficacité d'un contraceptif hormonal est susceptible d'être amoindrie par réduction de la concentration en estrogènes. Chez ces femmes, un moyen de contraception non hormonale est à privilégier. Le topiramate diminue aussi les concentrations en digoxine, rispéridone et glibenclamide. A l'inverse, les concentrations en metformine sont majorées sous topiramate. A l'instauration du topiramate chez un patient traité par un antidiabétique, la glycémie devra être surveillée dans le but de maintenir un contrôle approprié du diabète. D'après des études, les concentrations en lithium semblent varier sous topiramate à dose supérieure à 200 mg (PE). Il convient donc de suivre les taux plasmatiques en lithium chez les patients et d'adapter la lithémie en conséquence. D'après des études complémentaires d'interaction médicamenteuse, le topiramate semble affecter la pharmacocinétique de plusieurs médicaments tels que l'halopéridol, l'amitriptyline, le propranolol... Au niveau clinique, ces interactions ont rarement des répercussions pour le patient mais par précaution les posologies peuvent être dans certains cas ajustées.

Tableau 21. Etudes complémentaires d'interactions pharmacocinétiques [24]

<b>Résumé des Résultats des Etudes Pharmacocinétiques Complémentaires d'Interactions médicamenteuses</b>		
<b>Médicament co-administré</b>	<b>Concentration<sup>a</sup> du médicament co-administré</b>	<b>Concentration<sup>a</sup> en topiramate</b>
<b>Amitriptyline</b>	↔ augmentation de 20 % de C <sub>max</sub> et de l'ASC du métabolite de la nortriptyline	NE
<b>Dihydroergotamine (Orale et Sous-cutanée)</b>	↔	↔
<b>Propranolol</b>	↔ augmentation de 17 % de la C <sub>max</sub> du 4-OH propranolol	augmentation de 9 % et 16 % de la C <sub>max</sub> , augmentation de 9 % et 17 % de l'ASC (40 et 80 mg de propranolol toutes les 12 h respectivement)
<b>Sumatriptan (Oral et Sous-cutané)</b>	↔	NE
<b>Pizotifène</b>	↔	↔
<b>Flunarizine</b>	augmentation de 16 % de l'ASC	↔

<sup>a</sup> = Les valeurs en % correspondent aux variations de la C<sub>max</sub> ou de l'ASC moyenne de traitement en monothérapie  
↔ = Pas d'effet sur C<sub>max</sub> et ASC (modification ≤ 15 %) de la molécule inchangée ; NE = Non étudié

Les effets indésirables neuropsychiques (des dépressions par exemple) peuvent s'additionner chez le patient traité avec d'autres médicaments ayant ces mêmes effets. Le prescripteur doit être éclairé lors de l'ajout d'un tel médicament et il doit être prévenu de l'apparition de ces effets secondaires. L'utilisation de médicaments sédatifs et de l'alcool n'est pas recommandée chez le patient sous topiramate. Enfin, le topiramate expose à des risques de calcul urinaire. Ainsi certains médicaments qui entraînent un risque identique doivent être associés prudemment : la dorzolamide, la vitamine C à forte posologie, les hypercalcémiants, le probénécide, certains antiviraux, la ceftriaxone, l'allopurinol, la ciprofloxacine, le méthotrexate...

L'acide valproïque (VPA) se fixe fortement aux protéines plasmatiques. La principale voie de métabolisation est la glucuronidation via les UDP-glucuronyltransferases (UGT 1A3 et UGT 2B7) : elle représente 30 à 50% du métabolisme du VPA. Il est aussi métabolisé par les isoenzymes du CYP P450 pour moins de 20% (CYP 2C9, CYP2A6, CYP 2C19 et CYP 2B6) qui engendre des métabolites intermédiaires (4-en-VPA et 2,4-en-VPA) et la bêta-oxydation mitochondriale pour environ 40%. A la différence des autres antiépileptiques, l'acide valproïque est un inhibiteur enzymatique et non un inducteur. Il inhibe principalement le CYP 2C9 (avec une puissance d'inhibition de -0,61) et des UGT notamment l'UGT 1A4 et 2B7. En raison du caractère tératogène de la molécule, la prescription de l'acide valproïque est totalement interdite chez la femme enceinte ou qui pourrait le devenir en l'absence d'une contraception efficace.

*i. Augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments par l'acide valproïque*

D'une part, le valproate entraîne une augmentation des concentrations de nombreux médicaments par son action inhibitrice sur certaines enzymes UGT et CYP. En cas d'administration, leur posologie doit être revue à la baisse sous valproate. On peut citer : la nimodipine (APEC), la zidovudine (APEC), la lamotrigine (AD), la carbamazépine, la phénytoïne (PE), le propofol (PE), la rufinamide (PE), le phénobarbital (PE), le felbamate (PE), la paroxétine, l'amitryptiline (et nortriptyline), le clomipramine, le lopinavir, et le lorazepam.

D'autre part, le valproate peut déplacer certaines molécules de leur liaison aux protéines plasmatiques telles que la phénytoïne, le diazepam, la tiagabine. Communément, ces interactions sont mal comprises et elles sont peu susceptibles de provoquer un effet clinique.

*ii. Augmentation de sa concentration plasmatique*

L'aspirine, le felbamate (PE), l'isoniazide, et la sertraline entraînent l'augmentation des concentrations du VAP et ils majorent ainsi sa toxicité par divers mécanismes (augmentation du métabolisme, déplacement des protéines plasmatiques). La posologie du valproate sera à adapter à leur instauration et à leur arrêt.

*iii. Diminution de son efficacité*

De par son métabolisme, le VPA peut être sensible à l'utilisation d'inducteur des cytochromes notamment le 2C9 et d'inducteur de la glucuronidation. En leur présence, sa concentration est réduite et il en est de même pour son efficacité. En revanche, les métabolites hépatotoxiques se forment en plus grande quantité d'où un risque plus élevé d'hépatotoxicité lors de telle association. La carbamazépine (PE),

la phénytoïne (PE), la primidone (PE), le phénobarbital (PE), la rifampicine (PE), l'aztreonam (PE), le millepertuis (CI) sont des inducteurs enzymatiques capables de diminuer les concentrations du VPA de 40 à 75%. Les carbapénems sont des antibiotiques : ils réduisent sa résorption intestinale, affectent sa distribution et induisent son métabolisme par l'augmentation de sa glucuronidation (AD). En résumé, l'effet de l'acide valproïque peut être diminué par un certain nombre de médicaments, tels que les monobactames et les pénems, certains antiépileptiques, l'aciclovir, le ritonavir, l'acarbose, l'ethinylestradiol, la cisplatine, le méthotrexate et la méfloquine...

#### *iv. Addition d'effets indésirables*

D'une part, l'acide valproïque engendre des effets indésirables neuropsychiques qui sont majorés avec les benzodiazépines, les autres antiépileptiques et les psychotropes. D'autre part, des troubles extrapyramidaux sont fréquemment décrits avec l'acide valproïque. Ils s'expriment par des manifestations physiques et psychiques. Les mouvements des patients sont perturbés avec des impatiences, des tremblements et parfois un syndrome parkinsonien. Ils se plaignent d'une raideur due à des contractions involontaires des muscles. Ces troubles sont retrouvés majoritairement avec les neuroleptiques qu'ils soient à visée anti-psychotique, anti-émétique (métoclopramide, sétrons) ou les neuroleptiques cachés (flunarizine). On peut aussi citer les ISRS, la trimétazidine, les anticholinestérasiques, les inhibiteurs calciques... L'administration de l'un de ces médicaments à l'acide valproïque majore le risque de survenue de ces troubles extrapyramidaux. Rarement, une hyperammoniémie modérée peut se manifester chez le patient traité par valproate. Des symptômes neurologiques ont été observés chez des patients en hyperammoniémie (confusion, convulsions, léthargie). Ainsi, certaines associations nécessitent une précaution d'emploi afin de ne pas majorer le risque d'encéphalopathie. On peut citer comme médicaments l'acetazolamide, le phénobarbital, la phénytoïne, le zonisamide, et le topiramate. Une hyponatrémie est un trouble du métabolisme qui apparaît souvent lors de l'utilisation de l'acide valproïque. Elle est majorée en présence des diurétiques (thiazidiques, de l'anse ou hyperkaliémiants), de l'aliskirène, les ISRS, les IRSNA, l'agomélatine et les autres antiépileptiques... L'hyponatrémie va se manifester par des nausées, des vomissements, des crampes musculaires puis ensuite des céphalées, des somnolences, des confusions apparaissent. Le patient doit apprendre à détecter ces différents signes et prévenir son médecin ou son pharmacien s'ils se présentent. Des pancréatites sous acide valproïque sont à craindre. Même si elles ont été rarement observées, de par leur caractère grave, une vigilance reste de mise lors de nausées, de vomissements, ou d'anorexie chez un patient soigné par l'acide valproïque. L'utilisation d'autres médicaments provoquant des pancréatites doit se faire prudemment : notamment avec le cotrimoxazole, le furosémide, l'ézétimibe, les statines, les AINS, des hypoglycémiants (exénatide, sitagliptine...) et les médicaments qui occasionnent des hyperlipidémies (les androgènes, les rétinoïdes, des antitumoraux, des immunosuppresseurs...). L'acide valproïque expose à des

atteintes hépatiques. L'administration d'autres médicaments avec ces mêmes propriétés peut majorer leur risque d'apparition (voir B.1.1). A l'initiation de tel traitement, les fonctions hépatiques sont à surveiller périodiquement. Lors d'une atteinte hépatique avérée, les dérivés salicylés sont par précaution à arrêter car ils sont métabolisés de manière identique à l'acide valproïque. De plus, les inducteurs du CYP 2E1 tels que l'alcool semble majorer la toxicité des cellules hépatiques chez le patient traité par l'acide valproïque. Enfin, l'acide valproïque peut engendrer des saignements. Le risque hémorragique est augmenté lors de son association aux anticoagulants, aux antiagrégants plaquettaires, à l'aspirine, aux AINS, à la pénicilline à forte dose et aux céphalosporines...

(c) Gabapentine <sup>24, 29, 57, 88</sup>

La gabapentine est elle peu pourvoyeuse d'interaction médicamenteuse. La raison vient certainement du fait qu'elle n'est pas métabolisée chez l'homme et qu'elle ne se lie pas spécifiquement aux protéines plasmatiques. Elle n'exerce pas d'effet inducteur ou inhibiteur sur les isoenzymes du cytochrome P450. Ainsi, la gabapentine ne transforme pas la pharmacocinétique des traitements qui lui sont associés. Les seules interactions à prévoir sont dues à ses propriétés pharmacodynamiques. Par conséquent, l'adjonction de médicaments ayant les effets indésirables neuropsychiques semblables est à faire prudemment afin de ne pas les majorer. La prise d'opioïdes chez le patient sous gabapentine peut être responsable d'une sédation voire d'une dépression respiratoire. Une surveillance clinique du patient est nécessaire en cas d'association. Les signes de dépression du système nerveux sont à rechercher comme notamment la somnolence, la sédation... De plus, la morphine est capable d'augmenter la biodisponibilité de la gabapentine et ainsi ses effets.

Enfin, l'excrétion de la molécule se fait exclusivement dans les urines sous forme inchangée. L'association de médicament qui occasionne une insuffisance rénale est susceptible d'entraîner un surdosage en gabapentine par diminution de son élimination (par exemple les diurétiques ou les anti-inflammatoires non stéroïdien...). Son absorption est éventuellement réduite lors de l'administration des anti-acides.

### **2.3 Patients sous antidépresseurs : Amitriptyline** <sup>24, 29, 57, 67, 87, 100, 105</sup>

L'amitriptyline est un antidépresseur imipraminique qui possède une activité anticholinergique, antihistaminique et adrénolytique. Son effet antidépresseur peut être intéressant dans le traitement de fond de la migraine si on considère le lien significatif entre la maladie migraineuse et la dépression. En effet, plusieurs études de cohorte montrent une comorbidité fréquente.

Tableau 22. Les différentes affinités de l'amitriptyline [29]

	Inhibition recapture		Récepteurs postsynaptiques		
	NA	5-HT	H <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>	α <sub>1</sub>
Amitriptyline	+++	+++	+++	++++	++++
NA : R-noradrénaline 5-HT : sérotonine H <sub>1</sub> : R-histaminergique M <sub>1</sub> : R-muscarinique α <sub>1</sub> : R-adrenergique Les + représentent grossièrement l'affinité pour les transporteurs et les récepteurs					

L'amitriptyline est métabolisée dans le foie en grande partie par les isoenzymes CYP 2D6 (53%), CYP 2C19 (28%), CYP 3A4 (19%). Une fois dans l'organisme, elle circule en grande majorité liée aux protéines plasmatiques (95%). La métabolisation de la molécule donne un métabolite principal, la nortriptyline. Ce métabolite est actif et possède une demi-vie plus grande que celle de l'amitriptyline. La molécule mère et la nortriptyline sont par la suite hydroxylées pour engendrer d'autres métabolites actifs. L'amitriptyline est un inhibiteur faible des isoenzymes CYP 1A2 et CYP 2E1 : cet effet ne semble pas avoir une incidence sur l'association à d'autres médicaments. Le métabolisme de l'amitriptyline est soumis à un polymorphisme génétique car il nécessite en grande majorité de l'action des isoenzymes du CYP 2D6 et CYP 2C19.

L'effet de l'amitriptyline est majoré avec les inhibiteurs de l'isoenzyme du CYP 2D6 (la plupart des ISRS, le rizatriptan, le bupropion, la quinidine, la terbinafine ...). L'association avec le tramadol nécessite d'être prise en compte car elle peut entraîner un risque de convulsion et un syndrome sérotoninergique. En effet, une addition des effets et une compétition pour la métabolisation peut se produire étant donné leur statut de substrat du CYP 2D6. La dose de l'amitriptyline peut ainsi augmenter lors de l'utilisation d'inhibiteur d'autres cytochromes. Elle est aussi sensible aux inducteurs enzymatiques qui vont eux diminuer son activité (notamment le millepertuis, la rifampicine ...). Leur arrêt peut par la suite entraîner une augmentation des concentrations en amitriptyline.

Tableau 23. Potentiel d'interaction pharmacocinétique de l'amitriptyline [110]

	Puissance d'inhibition ou d'induction					AUC RATIO de l'amitriptyline
	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	CYP1A2	
Fluoxétine 20-60 mg/j	-0,28	-0,95	-0,99	-0,80		4,56
Jus pamplemousse	-0,93			-0,99		1,83
Josamycine 2000 mg/j	-0,99					1,23
Rifampicine 450-600 mg/j	7,70		1,22	4,20	1,44	0,27
Millepertuis 600-900 mg/j	1,2		0,90	0,71		0,70

L'amitriptyline possède plusieurs actions notamment une sédation, une hyponatrémie, des effets anti-cholinergiques (constipation, xérostomie, rétention urinaire...), des effets sympathomimétiques alpha et bêta (hypertension), des effets pro-convulsivants. Ainsi, l'utilisation de médicaments ayant des effets similaires peut aggraver les effets secondaires de l'amitriptyline. Un certain nombre de médicaments devra donc être associé prudemment : les sédatifs (hypnotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, antihistaminiques...), les atropiniques (atropiniques urinaires,

bronchodilatateur et antiparkinsonien, antidépresseurs imipraminiques, oxoméazine...), les hyponatrémiant (0), les pro-convulsivants (B.1.3(c)) et les sympathomimétiques alpha et bêta (adrénaline...).

L'amitriptyline inhibe les effets des antihypertenseurs centraux : elle expose à des crises hypertensives chez le patient hypertendu. A l'opposé, l'amitriptyline peut aussi être responsable d'un effet anti-hypertension et vasodilatateur engendrant un risque d'hypotension orthostatique chez le patient traité conjointement avec un antihypertenseur, un bêtabloquant, la dapoxétine ou tout autre médicament diminuant la pression artérielle : cette association est à prendre en compte. Au niveau cardiaque, l'amitriptyline allonge l'intervalle QT et peut provoquer des troubles ventriculaires, principalement des torsades de pointes. Leur majoration est à prévoir lors d'association à des médicaments torsagogènes, bradycardisant, ou hypokaliémiant (voir 0). De cette manière, la prise du sultopride est contre-indiquée avec l'amitriptyline.

L'amitriptyline peut déclencher un syndrome sérotoninergique (voir B.1.3(c)). De la sorte, l'association est contre-indiquée avec les IMAO non sélectifs (iproniazide) et les IMAO irréversibles. Un délai d'une semaine est à respecter entre l'arrêt de l'amitriptyline et la prise de l'IMAO. A l'inverse, le délai est de deux semaines. L'association est déconseillée avec les IMAO-A réversibles et le linézolide à condition d'une surveillance clinique très étroite et aux posologies minimales recommandées. Les autres médicaments susceptibles d'entraîner un syndrome sérotoninergique font eux l'objet d'une association à prendre en compte.

L'effet des anti-vitamines K semble être modifié lors de la prise de l'amitriptyline. En effet, on rapporte des saignements, et des augmentations de l'INR. En cas d'association, une surveillance plus fréquente de l'INR sera nécessaire avec éventuellement une adaptation de la dose de l'antivitamine K à l'introduction ou à l'arrêt de l'amitriptyline.

## **2.4 Patients sous anti-sérotoninergique**

(a) Oxétorone <sup>24, 57, 82</sup>

L'oxétorone est un antihistaminique H<sub>1</sub> mais il bénéficie aussi de propriétés dopaminergiques et antagonistes de la sérotonine. Il est absorbé rapidement et sa biodisponibilité par voie orale est de l'ordre de 10%. Dans le sang, il atteint sa concentration d'équilibre en trois à quatre jours et il est fortement lié aux protéines (>85%). Il est métabolisé par glucorono et sulfoconjugaion à plus de 95%. Sa demi-vie d'élimination est d'environ une journée. Son élimination se fait dans les urines à hauteur de 40% et dans les selles pour 46%.

De par son action sédatrice, il est déconseillé avec l'alcool pour ne pas majorer cet effet. Il en est de même avec les autres médicaments sédatifs. Cette association sera à prendre en compte lors de la prescription.

(b) Pizotifène<sup>24, 57, 100</sup>

Le pizotifène est un dérivé tricyclique qui est pourvu d'une activité antisérotoninergique, antihistaminique mais aussi légèrement anticholinergique. Il est absorbé rapidement par voie orale pratiquement de manière complète. Dans le sang, il s'associe intensément aux protéines plasmatiques de l'ordre de 91%. Sa métabolisation se fait par le biais de la glucuro-conjugaison de façon à élaborer le métabolite majoritaire, le N-glucuroconjugé. Le pizotifène est excrété d'une part dans les selles sous forme inchangée (18%) et d'autre part dans les urines. On y retrouve la molécule sous forme inchangée (1%) et sous forme de métabolites (55%).

Les propriétés anticholinergiques du pizotifène incitent à la prudence quant à l'association de médicaments atropiniques. Les propriétés antihistaminiques de la molécule lui confèrent un effet sédatif. Sa prise est donc déconseillée avec l'alcool et à prendre en compte avec les autres médicaments sédatifs. Ces propriétés engendrent aussi une augmentation de l'appétit et une prise de poids. Une surveillance du poids est nécessaire lors de l'administration conjointe de médicament ayant cette même propriété, tels que la gabapentine, l'acide valproïque, la flunarizine, l'insuline, les neuroleptiques... Des atteintes hépatiques sont parfois observées sous pizotifène. Elles peuvent être sévères et nécessiter l'arrêt du traitement. En présence d'antécédents hépatiques ou de traitement hépatotoxique, le prescripteur et le pharmacien doivent rester vigilant lors de la délivrance de pizotifène et détecter précocement les signes d'atteintes hépatiques. Chez les patients épileptiques, le traitement par pizotifène est à faire avec prudence car des crises d'épilepsies sont apparues chez certains patients. D'autres médicaments épiléto-gènes sont à introduire avec précaution.

## **2.5 Patients sous flunarizine<sup>24, 57, 73, 80, 97</sup>**

La flunarizine est un antagoniste calcique sélectif et un neuroleptique caché. La flunarizine se lie très fortement aux protéines plasmatiques à plus de 99%. Elle subit une métabolisation dans le foie via l'isoenzyme CYP2D6 en plusieurs métabolites. Elle est majoritairement excrétée dans les selles par le biais de la bile. Les concentrations d'équilibre de la flunarizine sont atteintes au bout de huit semaines d'administration quotidienne. Au niveau pharmacocinétique, il n'y a pas d'interaction majeure à relever mais compte tenu du métabolisme en lien avec l'isoenzyme du CYP2D6 une surveillance peut être judicieuse notamment avec ses inhibiteurs. Elle bénéficie de propriétés antihistaminiques H<sub>1</sub>, antidopaminergiques (D<sub>2</sub>) et anticholinergiques. Les interactions médicamenteuses rencontrées découlent de ces activités.



Un syndrome extrapyramidal est capable d'apparaître chez le patient sous flunarizine compte tenu de son activité antidopaminergique. Il se manifeste généralement après un délai plus au moins long (jusqu'à un an). Le syndrome extrapyramidal regroupe les syndromes parkinsoniens et certains types de mouvements involontaires. Le patient se plaint de mouvements anormaux, d'une hypertonie généralisée, d'une hypokinésie, de syndromes parkinsoniens, d'un syndrome dépressif. Le syndrome extrapyramidal est régulièrement rencontré chez la personne âgée : c'est une complication iatrogène dont la survenue est fréquente avec les neuroleptiques, les ISRS, les inhibiteurs calciques... Le syndrome dépressif nécessite parfois un traitement antidépresseur. Il peut être majoré en l'associant à d'autres médicaments dépressogènes notamment les rétinoïdes, les corticoïdes, les neuroleptiques, les antihypertenseurs centraux, la L-dopa, le montelukast, les immunosuppresseurs, certains antiépileptiques (topiramate, lévétiracetam) et les anticancéreux... Le syndrome parkinsonien est essentiellement moteur (akinésie, rigidité extrapyramidale, tremblements de repos, instabilité posturale). Il peut perdurer après l'arrêt du médicament et un traitement antiparkinsonien s'avère nécessaire. Une précaution particulière est à respecter chez la personne âgée car elle est plus susceptible de révéler un syndrome parkinsonien. Pour se faire, la posologie recommandée doit être respectée et l'état clinique du patient doit être surveillé afin de détecter précocement l'apparition des symptômes extrapyramidaux. Le cas échéant, la flunarizine doit être arrêtée. D'autres médicaments sont impliqués dans sa survenue tels que les antipsychotiques, les neuroleptiques, les anti-émétiques, les inhibiteurs calciques, les antidépresseurs sérotoninergiques ou tricycliques, le VPA, le lithium... [Annexe 22]. Leur association à la flunarizine peut majorer son incidence ou le renforcer.

Rarement, un syndrome malin des neuroleptiques peut survenir. Il se caractérise par l'apparition de quatre symptômes : une altération des fonctions mentales, une fièvre, une rigidité musculaire et une instabilité du système nerveux autonome. Par opposition au syndrome extrapyramidal, ce dernier est grave et inattendu. Il convient donc de minimiser son risque d'apparition en limitant l'association de médicaments ayant le même effet comme notamment avec les anti-émétiques (métoclopramide, dompéridone), les antidépresseurs (surtout les tricycliques), les neuroleptiques de premières générations, l'ensemble des antipsychotiques, le lithium et les agonistes dopaminergiques (lévodopa). Néanmoins, leur utilisation ne fait pas l'objet d'une interaction dans le thésaurus mais le pharmacien doit alerter le patient sur ces symptômes, et la flunarizine devra donc être arrêtée dès leur apparition.

Les propriétés antihistaminiques de la molécule lui concèdent une action sédatrice. Son utilisation est donc déconseillée avec l'alcool et à prendre en compte avec les autres médicaments sédatifs. Le patient doit être prévenu d'une potentielle prise de poids et de l'augmentation de l'appétit afin de privilégier un régime alimentaire équilibré. L'administration de médicaments atropiniques est à prendre en compte en raison de son activité anticholinergique.

### 3. Association des antimigraineux

La maladie migraineuse est difficile à traiter. Son traitement dépend fortement du patient et de ses variabilités. Ainsi, il est souvent nécessaire d'associer différents médicaments antimigraineux. Des traitements de crises sont fréquemment associés aux traitements de fond. De même, il est parfois indispensable d'associer plusieurs traitements de crise afin de soulager le patient.

L'ensemble des interactions médicamenteuses a été cité au cours de cette partie. Elles n'ont pas toujours de répercussion en clinique mais dans tous les cas elles nécessitent la vigilance des professionnels de santé. En voici un résumé qui est suivi d'un tableau récapitulatif.

Premièrement, des interactions peuvent survenir par l'addition de leurs effets indésirables :

- Effets hépatotoxiques : le paracétamol, les AINS, l'aspirine, les antiépileptique (surtout le VPA), le pizotifène.
- Risque ulcérogène et d'hémorragie digestive : les AINS et l'aspirine.
- Effets hémorragiques : le paracétamol, les AINS, l'aspirine, le VPA, l'amitriptyline.
- Effets hyponatrémiant : le VPA et les autres antiépileptiques, l'amitriptyline.
- Risques de cauchemars : le sumatriptan, le zolmitriptan, le propranolol, les opioïdes.
- Syndrome sérotoninergique : opioïdes (tramadol), les triptans, l'amitriptyline.
  - o Association à prendre en compte : tramadol et amitriptyline
- Effets pro-convulsivants : le tramadol, les triptans, les dérivés de l'ergot, l'amitriptyline, le pizotifène.
  - o Association à prendre en compte : tramadol et amitriptyline
- Effets vasoconstricteurs : les triptans et les dérivés de l'ergot, c'est une contre-indication.
- Spasme artériel : les bêtabloquants et les dérivés de l'ergot, c'est une précaution d'emploi ou une association à prendre en compte selon la molécule.
- Majoration d'une hypertension artérielle pré-existante : les AINS, les triptans, l'amitriptyline.
- Syndrome atropinique : l'amitriptyline, le pizotifène, la flunarizine. Ce sont des associations à prendre en compte.
- Sédation : les opioïdes, le VPA, la gabapentine, le topiramate, l'amitriptyline, l'oxétorone, le pizotifène, la flunarizine. Ce sont des associations à prendre en compte. L'association de la gabapentine et des opioïdes (CS) est responsable d'une sédation mais aussi parfois d'une dépression respiratoire.
- Prise de poids : le VPA, la gabapentine, le pizotifène, la flunarizine.
- Syndrome dépressif : le topiramate, la flunarizine.
- Syndrome extrapyramidal : le VPA, la flunarizine.

- Hyperammonémie : le VPA et le topiramate, c'est une précaution d'emploi.
- Effet neuropsychique : le VPA (et les autres antiépileptiques), l'amitriptyline.
- Torsade de pointe et hypotension orthostatique : les bêtabloquants, l'amitriptyline.
- L'association de plusieurs AINS (AD) : il n'y a pas de majoration de l'efficacité mais à contrario une augmentation des effets secondaires. Cette association est à éviter.
- L'association de plusieurs bêtabloquants (APEC) : cette association entraîne un risque de bradycardie excessive.
- L'association de plusieurs antiépileptiques (CS) : cette association majore les effets indésirables communs des antiépileptiques (neuropsychiques, sédatifs, hyponatrémie).
- L'association de l'amitriptyline et d'un bêtabloquant (APEC) : cette association majore les effets sympathomimétiques, ainsi elle entraîne un risque d'hypotension orthostatique.

Tableau 24. Antimigraineux et cytochromes P450

Les Cytochromes	Les substrats	Les inhibiteurs	Les inducteurs
<b>1A2</b>	zolmitriptan, frovatriptan, propranolol, amitriptyline, paracétamol	amitriptyline	
<b>2C9</b>	AINS, propranolol, VPA, amitriptyline	VPA	
<b>2C19</b>	VPA, amitriptyline	topiramate, VPA	
<b>2D6</b>	élétriptan, propranolol, métoprolol, amitriptyline, tramadol, flunarizine	rizatriptan	
<b>2E1</b>	paracétamol	amitriptyline	
<b>3A4</b>	almotriptan, élétriptan, dihydroergotamine, amitriptyline, paracétamol, ergotamine, dihydroergotamine		topiramate

Deuxièmement, un médicament peut modifier la pharmacocinétique d'un autre soit par une induction et/ou une inhibition métabolique, soit par une compétition à la fixation aux protéines plasmatiques, à la métabolisation, à l'élimination... On peut citer comme interaction :

- L'association du paracétamol et du sumatriptan (NCS) : le sumatriptan diminue l'absorption du paracétamol.
- L'association du propranolol au rizatriptan (CS) : augmentation de l'effet du rizatriptan par le propranolol.
- L'association du propranolol au zolmitriptan (NCS) : diminution de la clairance du zolmitriptan par le propranolol.
- L'association de l'acide valproïque et aspirine (NCS) : l'aspirine majore les taux d'acide valproïque.
- L'association du topiramate et de l'amitriptyline (NCS) : le topiramate est responsable de l'augmentation de la C<sub>max</sub> et de l'ASC du métabolite actif de l'amitriptyline.

- L'association du topiramate et du propranolol (NCS) : le topiramate entraîne l'augmentation de la C<sub>max</sub> du métabolite du propranolol. A l'inverse, le propranolol augmente la C<sub>max</sub> et de l'ASC du topiramate.
- L'association du topiramate et de la flunarizine (NCS) : le topiramate est responsable de l'augmentation de l'ASC de la flunarizine.
- L'association du topiramate et du VPA : diminution réciproque des concentrations.
- L'amitriptyline et le VPA : le VPA entraîne l'augmentation des concentrations en amitriptyline.

Les autres interactions :

- L'association d'un AINS et d'un bêtabloquant (APEC) : cette interaction a lieu lorsque le bêtabloquant est utilisé dans l'indication hypertension ou insuffisance cardiaque. L'AINS augmente la pression artérielle et s'oppose à l'effet du bêtabloquant.

		Paracétamol	Opioides	AINS	Aspirine	Sumatriptan	Zolmitriptan	Eletriptan	Rizatriptan	Almotriptan	Naratriptan	Frovatriptan	Ergotamine amine	Dihydroergot amine	Propranolol	Métoprolol	Valproate	Topiramate	Gabapentine	Amitriptyline	Oxétorone	Pizotifène	Flunarizine		
	Paracétamol			NCS		CS	NCS																		
	Opioides					NCS									NCS	APEC	APEC	CS	APEC	APEC	APEC	APEC	APEC	APEC	
	AINS	NCS		AD	AD											APEC	NCS								
	Aspirine			AD													NCS								
Triptans	Sumatriptan	CS	NCS										CI		NCS					NCS					
	Zolmitriptan	NCS													NCS										
	Eletriptan																								
	Rizatriptan																CS								NCS
	Almotriptan																								
	Naratriptan																								
	Frovatriptan																	NCS							
Dérivés de l'ergot de seigle	Ergotamine					CI																			
	Dihydroergot amine														PE	APEC									
Bétablo- quant	Propranolol		NCS	APEC		NCS	NCS		CS			NCS		PE		APEC		NCS		APEC					
	Métoprolol														APEC										
Antiépile- ptiques	Valproate		APEC	NCS	NCS													PE	CS	APEC	APEC	APEC	APEC		
	Topiramate		APEC												NCS		PE		CS	APEC	APEC	APEC	APEC		
	Gabapentine		CS														CS	CS							
Antidép- resseurs	Amitriptyline		APEC		NCS									APEC	APEC	APEC			APEC	APEC	APEC	APEC			
Anti- sérotonin ergiques	Oxétorone		APEC														APEC	APEC		APEC		APEC	APEC		
	Pizotifène	NCS	APEC	NCS													APEC	APEC		APEC	APEC		APEC		
Antago- niste calcique	Flunarizine		APEC						NCS								APEC	APEC		APEC	APEC	APEC			

CI : Contre-indication AD : Association déconseillée PE : Précaution d'emploi APEC : A prendre en compte CS : interaction cliniquement significative NCS : interaction non cliniquement significative

## IV. Analyse d'ordonnance

L'ensemble des interactions illustrées ci-dessous ont été analysées grâce à la base VIDAL et le thésaurus des interactions médicamenteuses issu de l'ANSM.

### A. Cas de comptoir n°1

Mme J, 28ans se présente pour la première fois dans votre pharmacie avec cette ordonnance.

Docteur Michel Dupont  
MEDECINE GENERALE  
3 rue du Professeur Laguesse  
59 006 Lille  
Tel : 03 24 42 05 38

Le 12 avril 2018

Mme J,  
Née le 01/12/1990

**Ibuprofène 400 mg** : 1 comprimé en début de crise. Max 3cp/j. 2 boîtes

**Rizatriptan 10 mg** : 1 comprimé si crise non soulagée par l'ibuprofène. Max 2cp/j. 1 boîte de 12

**Propranolol 40 mg** : 1 comprimé le soir pendant 1 mois.

A renouveler

*MD*

N° AAA  
22001204

En cas d'urgence dans les cas les plus graves, appelez le 15.  
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est autorisé.

#### Pour qui ?

Cette ordonnance est pour une femme en âge de procréer, âgée de 28 ans. En consultant son dossier pharmaceutique, le pharmacien découvre une délivrance ultérieure de Gynergène caféiné®.

#### Recevabilité administrative

Cette ordonnance émane de son médecin traitant. Elle est conforme au niveau administratif.

#### Description des spécialités

**L'ibuprofène** est un AINS utilisé dans le traitement de la crise migraineuse. La patiente peut prendre jusqu'à 1 200 milligrammes par jour, répartis en trois prises espacées d'au minimum six heures. Il est préférable d'associer l'administration à celle d'un repas afin de minimiser les effets ulcérogènes de l'ibuprofène. Dans

l'indication migraine, la prise ne doit pas excéder trois jours de traitement consécutifs. L'ibuprofène ne doit pas être pris au-delà de cinq mois de grossesse. Le pharmacien doit ainsi s'en assurer auprès de la patiente. De même, si elle a un désir de grossesse, sa prise est à éviter en raison d'une diminution de la fertilité sous ibuprofène. Les principaux effets indésirables sont des troubles gastro-intestinaux, des réactions d'hypersensibilité, des effets cutanés, des vertiges...

**Le rizatriptan** est un triptan utilisé dans le traitement de la crise migraineuse : c'est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. La dose maximum est de vingt milligrammes par jour. Les principaux effets indésirables sont les étourdissements, la somnolence, l'insomnie, des bouffées vasomotrices, des troubles digestifs, des douleurs thoraciques. En l'absence de données, il est préférable de ne pas l'utiliser chez la femme enceinte ou allaitante.

**Le propranolol** est un bêtabloquant utilisé dans le traitement de fond la migraineuse. La posologie varie entre quarante et cent vingt milligrammes par jour. Les principaux effets indésirables sont l'asthénie (souvent en début de traitement), une bradycardie, un refroidissement des extrémités, des insomnies, des cauchemars, des troubles digestifs...

**Le Gynergène caféiné®** (ergotamine et caféine) est un dérivé de l'ergot de seigle utilisé dans le traitement de la crise migraineuse en cas d'échec des AINS et/ou des triptans. La patiente ne doit pas dépasser la dose de quatre milligrammes (soit quatre comprimés). Sa prise est contre-indiquée lors de grossesse ou d'allaitement. Les principaux effets indésirables sont les vertiges, des troubles digestifs, des vasoconstrictions au niveau périphérique...

### Objectifs thérapeutiques

Après quelques questions, le pharmacien en déduit que Mme J souffre de migraines sans aura qui ont débuté à l'adolescence. Récemment, l'intensité et la fréquence de ses migraines ont augmenté, d'où l'introduction il y a trois mois du propranolol par le médecin.

### Gestion des interactions médicamenteuses et des effets indésirables

En considérant uniquement l'ordonnance, on n'observe pas d'interaction majeure. Toutefois, on peut relever des interactions entre :

- L'ibuprofène et le propranolol : l'ibuprofène réduit l'effet antihypertenseur du propranolol. Dans ce cas précis, cette interaction n'entraîne pas d'effet chez la patiente.
- Le rizatriptan et le propranolol : le propranolol majore les concentrations en rizatriptan en réduisant son métabolisme. Il convient d'appeler le médecin pour discuter de la baisse de la dose du rizatriptan à 5 mg.

Par contre, la prise du Gynergène caféiné® entraîne :

- Une contre-indication entre le rizatriptan et le Gynergène caféiné® : l'association augmente le risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire. Un délai de six heures est à respecter entre la prise du rizatriptan et celle du Gynergène caféiné®, et vingt-quatre heures à l'inverse.
- Une précaution d'emploi entre le propranolol et le Gynergène caféiné® : cette association entraîne un risque d'ergotisme.

Par conséquent, le pharmacien indique à Mme J d'arrêter la prise du Gynergène caféiné® et de préférer celle du triptan en cas de crise migraineuse étant donné que le triptan s'avère efficace pour soulager les crises de Mme J.

Au décours de l'ordonnance, Mme J demande des vitamines au pharmacien. En effet, depuis peu, Mme J ne dort pas très bien, elle fait de nombreux rêves étranges qui la réveillent. Elle se sent fatiguée et elle se plaint de légers malaises.

Pour aider Mme J, le pharmacien lui propose de modifier la prise du propranolol. Cette molécule est connue pour induire des insomnies, des rêves anormaux et de l'hypotension. On lui conseille donc de prendre un demi-comprimé de propranolol matin et midi. Le fait de fragmenter la prise doit diminuer les risques d'hypotension, et les risques d'insomnie sont minimisés en évitant la prise nocturne du propranolol. L'asthénie peut aussi être un effet indésirable cumulatif, elle s'amointrie généralement avec le temps.

### Biologie et autres suivis

La tension de Mme J est à suivre régulièrement par le médecin ainsi que les signes d'hypotension. En dehors de ce paramètre, il n'y a pas de suivi particulier.

### Plan de prise

	Matin	Midi	Soir
<b>Ibuprofène 400 mg</b>	1 comprimé dès l'apparition de la céphalée migraineuse		
<b>Rizatriptan 5 mg</b>	1 comprimé si inefficacité de l'ibuprofène après 1 ou 2 heures		
<b>Propranolol 40 mg</b>	½ comprimé	½ comprimé	

### Informations au patient

Lorsque sa crise est légère ou modérée, la patiente privilégiera la prise de l'ibuprofène dès son apparition. Au bout de deux heures, si la crise n'est pas suffisamment soulagée, elle pourra prendre le rizatriptan. En revanche, si sa crise est d'emblée d'intensité sévère, il sera préférable de prendre le triptan le plus tôt possible. Deux prises de rizatriptan sont possibles à la condition que la première prise permette le soulagement de la migraine et qu'un délai de deux heures soit respecté. Une précaution supplémentaire doit lui être rappelée : la prise du rizatriptan



devra être décalée de deux heures au minimum de celle du propranolol. De même, l'alimentation peut retarder l'efficacité du triptan.

Le pharmacien lui rappelle les conseils généraux lors d'une crise de migraine (*ces conseils seront valables pour toutes les ordonnances qui suivent*). A l'apparition d'une crise, le pharmacien recommande à Mme J de se mettre au calme dans l'obscurité et dans une pièce fraîche car le sommeil permet en général de soulager la céphalée. De plus, la migraine est exacerbée par la lumière, le bruit et le mouvement. L'application de froid sur la tête peut aussi calmer la crise : des spécialités à base de menthe poivrée sont disponibles en pharmacie, ainsi que des pochettes de froid. De nombreux facteurs peuvent déclencher une crise de migraine, le patient doit apprendre à les identifier et à les gérer. Ils sont variables d'un migraineux à l'autre. On peut citer notamment :

- Des stimulations sensorielles : forte chaleur, lumière intense, bruit important, changement de temps, odeurs fortes...
- Des facteurs hormonaux : règles, prise de la pilule, rapports sexuels...
- Des facteurs psychologiques : anxiété, contrariété, stress, conflit au travail, conflit familial...
- Le mode de vie : surmenage, changement de rythme, jeun, excès ou manque de sommeil...
- L'alimentation : repas riche (gras ou en sauce), boissons alcoolisée, café...

Ainsi, on conseille à Mme J d'avoir une bonne hygiène de vie avec une alimentation équilibrée, de respecter des heures régulières de lever et de coucher, de faire du sport et de la relaxation, d'éviter le tabac. Le pharmacien lui conseille de mettre en place un agenda des migraines où elle rapportera ses crises, ses prises de traitements et le cas échéant leur efficacité ou non. Cet agenda peut aussi permettre de reconnaître les principaux facteurs déclenchant dont souffre Mme J. Enfin, le pharmacien rappelle à Mme J de ne pas faire une surconsommation en antalgiques ou en antimigraineux. Si ses crises s'intensifient et qu'elle a de plus en plus recours à ces traitements, elle doit en parler à son médecin traitant.

## B. Cas de comptoir n°2

Mr R, 67 ans est un habitué de votre officine. Depuis des années, il souffre de migraines avec aura. Il y a vingt ans de ça, il a consulté un neurologue qui lui a prescrit du Sibelium®. Son utilisation n'a jamais été réévaluée par son médecin traitant et il le prend encore aujourd'hui. Mr R a toujours eu une tendance dépressive mais cette dernière s'est amplifiée suite au décès de sa femme. Son médecin lui prescrit donc de la fluoxétine et du bromazepam. Il vous demande aussi une boîte de Donormyl®.

Docteur Eric Durand  
MEDECINE GENERALE  
15 place de la République  
59 000 LILLE  
Tél : 03 27 55 06 70

N° RPPS  
1000219183

Le 15 mai 2018

Mr R,  
Né le 07/02/1951

**PROZAC 20 mg cp gél (fluoxétine) :** 1 gél le matin pendant 1 mois.

**LEXOMIL 6 mg (bromazepam) :** ¼ de comprimé le matin, ¼ de comprimé le midi, ½ comprimé le soir pendant 1 mois.

**SIBELIUM 10 mg cp séc (flunarizine) :** 1 comprimé le soir pendant 1 mois.

**ZOMIGORO 2,5 mg cp orodispers (zolmitriptan) :** 1 comprimé si crise migraineuse.

**MIGPRIV pdre p sol buv (sel de lysine d'acide acétyl-salicylique 900 mg/chlorhydrate de metoclopramide 10 mg) :** 1 sachet dès l'apparition des signes précurseurs de la crise.

En cas d'urgence dans les cas les plus graves, appelez le 15.  
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

### Pour qui ?

Cette ordonnance est pour un homme de plus de 65 ans. Il a des antécédents de dépression et de migraine avec aura.

### Recevabilité administrative

Cette ordonnance émane de son médecin traitant. Elle est conforme au niveau administratif.

### Description des spécialités

**Le Prozac®** (fluoxétine) est un ISRS utilisé dans les épisodes dépressifs majeurs. Son instauration se fait à vingt milligrammes puis la dose est revue après trois à quatre semaines de traitement. Une mise en garde est de rigueur avec cette molécule car elle peut être responsable d'un allongement de l'intervalle QT, d'une

hyponatrémie, et d'un effet pro-convulsivant. Les principaux effets secondaires sont des céphalées, des insomnies, de la fatigue, des nausées et des diarrhées, une perte de poids par diminution de l'appétit, une anxiété, des saignements, des bouffées vasomotrices... En début de traitement, le risque suicidaire est majoré. C'est pourquoi, le patient doit être surveillé étroitement. Pour cette même raison, le médecin de Mr R a introduit une benzodiazépine qui possède une action anxiolytique.

**Le Lexomil®** (bromazépan) est une benzodiazépine qui bénéficie d'une activité myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivant et amnésiante. Elle est employée dans le traitement de l'anxiété. Dans ce cas précis, elle permet de diminuer les risques de suicide lors de l'instauration du Prozac®. Son utilisation sera revue dès l'obtention d'une rémission du syndrome dépressif de Mr R. La tolérance et la dépendance sont deux phénomènes bien connus avec les benzodiazépines. Par conséquent, le Lexomil® doit être administré à dose minimale efficace sur une courte durée. Les autres effets secondaires rencontrés sont des somnolences et des insomnies, des troubles digestifs, une faiblesse musculaire, des états confusionnels, une amnésie antérograde... Les contre-indications à son utilisation sont l'insuffisance respiratoire sévère, l'apnée du sommeil, l'insuffisance hépatique sévère et la myasthénie. Mr R ne souffre pas d'une de ces pathologies.

**Le Sibelium®** (flunarizine) est un antagoniste calcique utilisé dans le traitement de fond de la migraine lorsque les autres traitements se sont révélés inefficaces ou mal tolérés. Il possède une action antihistaminique H1, antidopaminergique, et anticholinergique. Chez la personne de plus de 65ans, la dose ne doit pas excéder cinq milligrammes soit un demi-comprimé et la durée de traitement est de maximum six mois. Des effets indésirables graves sont susceptibles d'apparaître sous flunarizine notamment une dépression, des symptômes extrapyramidaux et un syndrome parkinsonien. De tels effets imposent l'arrêt du traitement. D'autres effets sont possibles comme une prise de poids, de la fatigue, des somnolences, des insomnies, des myalgies et des troubles de type atropinique. Les contre-indications à son usage sont la maladie de Parkinson, des antécédents de symptômes extrapyramidaux et de maladie dépressive. Ainsi, le Sibelium® ne doit pas être utilisé chez Mr R.

**Le Zomigoro®** (zolmitriptan) est un triptan utilisé dans le traitement de la crise migraineuse : c'est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT1. Il est à prendre dès l'apparition de la céphalée migraineuse. En revanche, il ne doit pas être administré pendant l'aura. Une deuxième dose peut être administrée pour traiter les symptômes initialement soulagés en respectant un intervalle de deux heures entre les prises. Par contre, si la première prise a été inefficace, une deuxième prise de Zomigoro® ne doit pas être utilisée. Enfin le patient ne doit pas prendre plus de quatre comprimés par vingt-quatre heures. Les principaux effets indésirables observés sont des oppressions thoraciques, une augmentation de la pression artérielle, des

palpitations, un syndrome sérotoninergique, une faiblesse musculaire et une asthénie. Il y a de nombreuses contre-indications à l'emploi du Zomigoro notamment des antécédents d'AVC ou d'AIT, une hypertension modérée ou sévère et une hypertension légère non contrôlée, d'antécédents d'infarctus du myocarde...

**Le Migpriv®** est un traitement de la crise de migraine et des troubles digestifs associés. C'est une association fixe d'aspirine, un AINS, et de métoclopramide, un neuroleptique caché antagoniste de la dopamine à visée antiémétique. Dès l'apparition de l'aura migraineuse, le patient prend un sachet. Si nécessaire, sa prise peut être renouvelée après un délai d'au moins six heures. Chez le sujet âgé, on ne doit pas dépasser deux sachets par jour. Les effets indésirables observés sont la résultante des effets propres de chaque molécule. L'aspirine est capable d'entraîner des risques hémorragiques, des ulcères et des perforations. Ces effets sont souvent plus importants chez la personne âgée. Pour sa part, le métoclopramide provoque un syndrome extrapyramidal, des dyskinésies tardives, des convulsions, un allongement de l'intervalle QT et exceptionnellement un syndrome malin des neuroleptiques.

**Le Donormyl®** (doxylamine) est un traitement de l'insomnie occasionnelle chez l'adulte. C'est un antihistaminique H1 possédant des effets sédatifs et atropiniques. Il doit être utilisé avec précaution chez la personne âgée du fait des risques de sédation, des vertiges et des troubles cognitifs favorisant les chutes par exemple lors de lever nocturne. Il permet d'amoinrir le temps d'endormissement, d'améliorer la durée et la qualité du sommeil. La posologie recommandée est d'un demi-comprimé à deux comprimés quinze à trente minutes avant le coucher sur cinq jours au maximum. Les contre-indications sont les antécédents de glaucome aigu par fermeture de l'angle iridocornéen et les troubles urétrorostatiques à risque de rétention urinaire. La prise du Donormyl® peut entraîner une exacerbation du syndrome d'apnée du sommeil. La consommation d'alcool est déconseillée afin de ne pas aggraver les effets sédatifs et l'association à d'autres médicaments sédatifs est à prendre en compte. De même, la prise d'autres médicaments atropiniques entraînent une majoration des effets anticholinergiques. Les principaux effets secondaires sont la somnolence diurne, la sédation, les troubles cognitifs, la rhabdomyolyse, et les effets anticholinergiques (constipation, rétention urinaire, sécheresse buccale, troubles visuels...).

#### Objectifs thérapeutiques

La prescription vise à traiter la dépression et les migraines de Mr R.

#### Gestion des interactions médicamenteuses et des effets indésirables

Sur cette ordonnance, on peut constater :

- Une contre-indication entre la prise du Sibelium® et le syndrome dépressif de Mr R. Cette dernière est la résultante de l'effet dépressogène observé avec le Sibelium®. De plus, la dose de dix milligrammes n'est pas recommandée chez

la personne de plus de 65 ans, il convient de diminuer la posologie à cinq milligrammes dans cette population. Enfin, la durée de traitement par Sibelium® ne doit pas excéder six mois. Ainsi, le pharmacien se doit d'en alerter le prescripteur.

- La prise concomitante du Lexomil®, du Sibelium®, du Migpriv® et du Donormyl® peut entraîner une sédation chez le patient. Ce sont des associations à prendre en compte.
- Une association à prendre en compte entre le Sibelium® et le Donormyl® : cette association peut entraîner l'addition de leurs effets indésirables atropiniques tels que la rétention urinaire, la constipation, la sécheresse buccale.
- Une association à prendre en compte entre le Migpriv® et le Prozac® : elle majore le risque hémorragique.
- Une association à prendre en compte entre le Prozac® et le Zomigoro® : un syndrome sérotoninergique est susceptible de se produire lors de cette association avec un risque potentiel d'hypertension artérielle ou de vasoconstriction artérielle coronaire et de bouffées vasomotrices.

En raison de l'addition de leurs effets indésirables, une vigilance est nécessaire même en l'absence d'interaction documentée entre :

- Le Prozac® et le Migpriv® en lien avec les effets indésirables de convulsions et d'allongements de l'intervalle QT communs.
- Le Lexomil®, le Sibelium® et le Zomigoro® entraînent tous les trois une faiblesse musculaire.
- Le Sibelium® et le Migpriv®, lié à la présence de neuroleptiques cachés avec un risque de syndrome extrapyramidal et neuroleptique.

En résumé, la première chose est d'appeler le Médecin pour connaître son avis sur le maintien du Sibelium®. Par précaution, ce dernier décide de l'arrêter et préconise d'établir un calendrier des migraines pendant trois mois afin de réévaluer la nécessité d'introduire un nouveau traitement de fond de la migraine. Cette interruption permet de minimiser l'apparition de sédation et de syndrome atropinique. En effet, les anti-histaminique H1 sont très marqués sur cette ordonnance. Ainsi pour la demande du patient pour le Donormyl®, il n'est pas contre-indiqué pour le patient. Pour autant, sa prise n'est pas recommandée au vu du profil de Mr R. Il convient de proposer une alternative notamment de l'homéopathie ou de la phytothérapie. Enfin, Mr R doit prévenir les professionnels de santé de sa prise de Migpriv® associé au Prozac® avant toutes opérations même minimales comme des soins dentaires.

Mr R souffre d'au minimum une crise de migraine par semaine avec des nausées et des vomissements associés. Ainsi, le pharmacien peut proposer des comprimés orodispersibles de Prozac® pour s'assurer de la prise de ce dernier.

L'usage du Zomig® mais aussi du Prozac® peut engendrer des douleurs thoraciques et des sensations d'oppression potentiellement intenses. Lorsque ces symptômes évoquent une ischémie cardiaque, des prises complémentaires de Zomigoro® sont à éviter et des examens spécifiques devront être entrepris.

### Biologie et autres suivis

Au niveau de cette ordonnance, il n'y a pas de suivi biologique particulier. Le médecin traitant doit contrôler régulièrement la tension artérielle du patient. Ensuite, il doit détecter l'apparition d'idée suicidaire due à l'initiation du Prozac® et suivre les symptômes dépressifs afin de juger de l'efficacité de la thérapeutique. En fonction, la posologie doit être revue au bout de six à huit semaines.

L'utilisation conjointe du Zomigoro® et du Prozac® impose une surveillance étroite du patient du fait de l'initiation du Prozac® chez Mr R. On va chercher à détecter l'apparition de troubles de la conscience, de troubles musculaires, de dysautonomie. Ces symptômes se manifestent au cours d'un syndrome sérotoninergique. La même vigilance sera nécessaire en cas d'augmentation des posologies ou de l'adjonction d'un autre traitement sérotoninergique.

### Plan de prise

	Matin	Midi	Soir
<b>Prozac® 20 mg</b>	1 cp oro		
<b>Lexomil® 6 mg</b>	¼ cp	¼ cp	½ cp
<b>Migpriv®</b>	1 sachet dès l'aura migraineuse		
<b>Zomigoro® 2,5 mg</b>	1 cp à l'apparition de la céphalée migraineuse si le Migpriv s'est avéré inefficace après 2 heures		

### Informations au patient

Le pharmacien prévient Mr R que les premiers effets du traitement antidépresseur par Prozac® se feront sentir après au minimum un mois de traitement. Dans la majorité des cas, un traitement d'au moins six mois est nécessaire pour s'assurer de la disparition des symptômes dépressifs. Mr R ne doit en aucun cas arrêter brutalement son traitement sans l'avis d'un professionnel de santé.

L'administration du Lexomil® entraîne des somnolences ainsi le patient doit être attentif afin de prévenir tous risques de chutes et être vigilant lors de la conduite. Pour ces raisons, la consommation d'alcool est déconseillée.

### C. Cas de comptoir n°3

Mme S, 56 ans vient comme tous les mois à votre pharmacie pour le renouvellement de son ordonnance de glibenclamide 5 mg et d'indapamide 1,5 mg. Elle vous donne une seconde ordonnance pour le traitement de ses migraines. Elle vous explique alors que le médecin a initié un traitement de fond car ses migraines se sont amplifiées depuis quelques mois. Au décours de l'ordonnance, elle vous demande du Millepertuis que sa voisine lui a conseillé. En effet, Mme S a un peu le blues depuis le déménagement de sa fille dans le sud. Elle souhaite aussi une boîte de Rhinadvil® pour son nez bouché.

Docteur Eric Durand  
MEDECINE GENERALE  
15 place de la République  
59 000 LILLE  
Tél : 03 27 55 06 70

N° 8996  
100021385

Le 18 avril 2018

Mme S,  
Née le 28/09/1963

**EPITOMAX 25 mg gél (topiramate) :**  
1 gél le soir pendant 1 semaine,  
1 gél le matin et 1 gél le soir pendant 1 semaine,  
1 gél le matin et 2 gél le soir pendant 1 semaine,  
2 gél le matin et 2 gél le soir pendant 1 semaine.

**RELPAX 40 mg cp pellic (électriptan) :** 1 comprimé en cas de crise. Max 2 comprimés/j. 1 boîte de 10

N° AM  
75051052

En cas d'urgence dans les cas les plus graves, appelez le 15.  
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

#### Pour qui ?

Mme S, une patiente fumeuse de 56 ans qui souffre d'une légère hypertension et de diabète. La patiente est ménopausée.

#### Recevabilité administrative

Cette ordonnance émane de son médecin traitant, elle est conforme au niveau administratif.

#### Description des spécialités

**L'Epitomax®** (topiramate) est un antiépileptique utilisé dans le traitement de fond de la migraine. La posologie recommandée est de cent milligrammes réparties en deux prises par jour. L'initiation se fait toujours par palier de vingt-cinq milligrammes par

semaine selon la tolérance du patient. La principale contre-indication est son usage chez la femme enceinte ou sans méthode de contraception efficace. Au niveau des effets secondaires, on a pu observer des troubles de l'humeur et de la dépression, des troubles oculaires, des rhinopharyngites, des paresthésies, des somnolences et des sensations vertigineuses, des hypotensions orthostatiques, des nausées et des diarrhées, une diminution du poids.

**Le Relpax®** (élétriptan) est un triptan utilisé dans le traitement de la crise migraineuse. Son métabolisme se fait par le biais du cytochrome 3A4 et 2D6 ce qui peut expliquer certaines interactions médicamenteuses : il ne doit pas être associé aux inhibiteurs puissants du CYP 3A4. Le comprimé est à prendre le plus tôt possible dès l'apparition de la céphalée sans dépasser quatre-vingt milligrammes par vingt-quatre heures. Son utilisation est contre-indiquée avec une hypertension artérielle modérée, sévère ou une hypertension artérielle légère mais non traitée. Les principaux effets indésirables sont des asthénies, des somnolences et des sensations vertigineuses, des rhinites, des troubles gastrointestinaux, des bouffées vasomotrices et des sensations de constriction de la gorge, de l'hypertension, des myalgies.

**Le millepertuis** est un médicament de phytothérapie employé dans le traitement à court terme des symptômes dépressifs légers. Les prises s'effectuent aux mêmes heures de préférence et dépendent du dosage. La durée de traitement ne doit pas dépasser six semaines en sachant qu'un délai de latence est nécessaire avant d'observer les premiers effets. Si après cette période des symptômes subsistent, un avis médical est nécessaire. Le millepertuis possède des propriétés IMAO-A et B mais il est également inhibiteur de la recapture de la 5-HT, de la noradrénaline et de la dopamine. Ainsi, il est capable d'induire un syndrome sérotoninergique lorsqu'il est employé seule ou en association. De plus, il est inducteur du cytochrome P450, notamment des isoenzymes du CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, et de la P-glycoprotéine. En conséquence, c'est une plante responsable de nombreuses interactions ce qui impose un avis médical avant toute utilisation chez le patient traité par d'autres médicaments.

**Le Rhinadvil®** est un médicament qui associe de l'ibuprofène dosé à deux cents milligrammes et de la pseudoéphédrine dosée à trente milligrammes. Il est utilisé dans le traitement symptomatique de la congestion nasale, associée à une rhinosinusite aiguë en présence d'une céphalée ou d'une fièvre chez le patient âgé de plus de 15 ans. La posologie est d'un comprimé en mangeant, à renouveler si besoin toutes les six heures sans excéder six comprimés par jour sur cinq jours au maximum. Son utilisation est contre-indiquée dans de nombreux cas tels que l'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée, des antécédents ou de facteurs de risque d'AVC.... Un avis médical est essentiel lors d'une hypertension artérielle, d'une affection cardiaque, d'une hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète. Le traitement doit être arrêté dès l'apparition d'une hypertension artérielle, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque.



**Le glibenclamide** est un sulfamide hypoglycémiant utilisé dans le traitement du diabète non insulino-dépendant, en association au régime adapté. Des hypoglycémies sévères et prolongées peuvent se manifester sous glibenclamide.

**L'indapamide** est un diurétique apparenté aux thiazidiques utilisé dans le traitement de l'hypertension. C'est un médicament photosensibilisant et il peut provoquer des hyponatrémies, des hypokaliémies, et des hypercalcémies.

#### Objectifs thérapeutiques

Mme S est traitée pour son diabète, son hypertension et pour ses migraines.

#### Gestion des interactions médicamenteuses et des effets indésirables

On peut détecter les interactions suivantes dans l'ordonnance :

- Une contre-indication entre l'Epitomax® et le millepertuis. En effet, le millepertuis induit le métabolisme du topiramate conduisant à une diminution de ses concentrations plasmatiques et donc de son efficacité.
- Une précaution d'emploi entre le Millepertuis et Relpax® : l'association exacerbe le risque de syndrome sérotoninergique et majore la fréquence des effets indésirables. De plus, le millepertuis induit le métabolisme de l'élétriptan ce qui peut réduire son efficacité sur le soulagement de la crise migraineuse.
- Une précaution d'emploi entre l'ibuprofène contenu dans le Rhinadvil® et l'indapamide. D'une part, les AINS réduisent l'effet antihypertenseur. D'autre part, ils induisent une insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque par diminution de la filtration glomérulaire.
- Le Relpax®, la pseudoéphédrine contenue dans le Rhinadvil® et l'hypertension artérielle de Mme S : les triptans sont des vasoconstricteurs artériels entraînant potentiellement une augmentation de la tension artérielle. Le risque d'hypertension est augmenté lors de l'association à un autre médicament majorant la tension artérielle comme la pseudoéphédrine. Ces molécules s'opposent donc aux médicaments hypotenseurs, notamment ici l'indapamide.
- Une interaction entre le glibenclamide et l'Epitomax® : l'administration de topiramate entraîne une diminution des concentrations en glibenclamide. La glycémie doit être étroitement suivie en début de traitement, et une adaptation posologique du glibenclamide peut être envisagée afin de garantir un contrôle adéquat du diabète de Mme S.

En conclusion, le millepertuis n'est pas indiqué chez Mme S. Le pharmacien peut lui conseiller de la rhodiole, une plante qui aide à s'adapter au stress émotionnel. Pour le Rhinadvil®, il convient de lui proposer un autre traitement en conseil en fonction de ses symptômes. L'usage du Relpax chez Mme S nécessite un bilan cardiovasculaire car elle présente des facteurs de risque de maladie coronarienne tels que l'hypertension artérielle, le diabète, le tabac...

## Plan de prise

	<b>Matin</b>	<b>Midi</b>	<b>Soir</b>	<b>Durée</b>
<b>Epitomax 25 mg</b>			1 gel	1 sem
	1 gel		1 gel	1 sem
	1 gel		2 gel	1 sem
	2 gel		2 gel	1 sem
<b>Relpax® 40 mg</b>	1 cp en cas de crise migraineuse			Si besoin
<b>Glibenclamide 5 mg</b>	1 cp avant le petit-déjeuner			1 mois
<b>Indapamide 1.5 mg LP</b>	1 cp			1 mois

## Biologie et autres suivis

Le médecin doit suivre la tension artérielle, la glycémie et l'hémoglobine glyquée de Mme S. Il doit inciter la patiente à surveiller régulièrement sa glycémie. Un bilan sanguin est à faire afin de contrôler la kaliémie.

## Informations au patient

La prise du topiramate demande une hydratation suffisante car elle permet de limiter le risque de néphrolithiase. De plus, elle peut diminuer les concentrations en glibenclamide. Le pharmacien doit rappeler à Mme S de suivre sa glycémie. Il s'assure également qu'elle prenne toujours un repas après l'administration du glibenclamide et qu'elle sache reconnaître les signes d'hypoglycémies et les gérer. De plus, il est vivement conseillé à Mme S d'arrêter de fumer. Les substituts nicotiques peuvent être une aide et sont maintenant remboursés à hauteur de cent cinquante euros par an.

## D. Cas de comptoir n°4

Mr B n'est pas un patient connu de votre pharmacie. Il vous présente ces deux ordonnances : il vous explique qu'il est en déplacement et qu'il a oublié sa carte vitale chez lui. Il vous demande une boîte de Prontalgine® : il l'utilise quand ses migraines sont très sévères.

Docteur Eric Durand  
MEDECINE GENERALE  
15 place de la République  
59 000 LILLE  
Tél : 03 27 55 06 70


N° 8095  
1000215985

Le 21 avril 2018,  
Mr B,  
Né le 04/03/1980

**ZECLAR 500 mg cp pellic (Clarithromycine) :** 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir pendant 5 jours.

**PERNAZENE 0,05% sol p pulv nasal (Chlorhydrate d'oxymétazoline) :** 1 pulvérisation dans chaque narine, 2 à 3 fois par jour pendant 5 jours max.

**DOLIPRANE 1000 mg cp (Paracétamol) :** 1 cp toutes les 6 heures si douleurs ou fièvres.



N° AM  
2502 1092

En cas d'urgence dans les cas les plus graves, appelez le 15.  
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

Docteur Sarah Buzin  
MEDECINE GENERALE  
10 rue montreuil  
75 000 PARIS  
Tél : 01 44 22 37 65

N° 8095  
1000215985


Le 14 février 2018  
Mr B, 38 ans

**LAROXYL 25 mg : 1/j**

**DIERGOSPRAY : 1 pulse si migraine 5 boîtes**

**DOMPERIDONE : 1 cp si nausées ou vomissements**

**A renouveler 5 fois.**



Pharmacie de La Gare  
14 rue de la Gare  
95100 DERNY EN HALLE  
N° 8095  
1000215985

Pharmacie Balarge  
14 rue de la Poste  
95800 DINARD CEDEX  
Tél. 03 20 56 33 69  
N° 8095  
1000215985

N° AM  
2502 1092

En cas d'urgence dans les cas les plus graves, appelez le 15.  
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

### Pour qui ?

C'est une ordonnance pour Mr B, 38 ans migraineux. Mr B ne souffre pas d'autres pathologies chroniques. Il n'a pas d'allergie connue aux antibiotiques.

### Recevabilité administrative

La première ordonnance émane d'un médecin généraliste que Mr B a consulté par urgence. Elle est recevable au niveau administratif.

La deuxième ordonnance est un renouvellement qui émane de son médecin traitant. En ce qui concerne l'ordonnance en elle-même, elle est recevable toutefois en l'espace de deux mois, il y a déjà eu quatre délivrances.

Pour la demande du Prontalgine®, le pharmacien explique à Mr B la nécessité d'une ordonnance depuis juillet 2017. Par ailleurs, la codéine contenue dans le Prontalgine® n'est pas recommandée pour traiter les crises de migraines pour plusieurs raisons. D'une part, la codéine peut aggraver les signes digestifs associés à la céphalée de Mr B. Et d'autre part, la codéine a des propriétés psychoactives qui peut engendrer un risque de céphalée par abus médicamenteux en cas de répétition des prises. Enfin, elle peut majorer la sédation de l'amitriptyline.

### Description des spécialités

**Le Laroxyl®** (amitriptyline) est un utilisé hors AMM dans le traitement de fond de la migraine. C'est un antidépresseur qui inhibe de manière non sélective la recapture de la monoamine. Les posologies varient entre vingt-cinq et soixante-quinze milligrammes par jour dans cette indication. L'amitriptyline peut entraîner des effets adrénolytiques (par exemple une hypotension orthostatique et une impuissance), des effets anticholinergiques, une somnolence et une sédation, des convulsions, une prise de poids, des troubles de la conduction ou du rythme, un syndrome sérotoninergique lors d'association à risque.

**Le Diergospray®** (Dihydroergotamine) est un dérivé de l'ergot de seigle utilisé dans le traitement de la crise migraineuse. Il s'administre par pulvérisation nasale à hauteur de quatre pulvérisations maximums par crise et par vingt-quatre heures, et de seize par semaine. Son emploi à des doses supérieures à celles recommandées peut provoquer des vasospasmes. De même, un usage chronique peut causer des céphalées de rebond voire des céphalées par abus médicamenteux. Il interagit avec les inhibiteurs du cytochrome 3A4 ce qui contre-indique leur association. Les principaux effets secondaires décrits sont la rhinite, les troubles digestifs, les dysgueusies, la pharyngite, des sensations vertigineuses et des flushs.

**La dompéridone** est un antagoniste de la dopamine à visée antiémétique. La dose maximale est de trente milligrammes par jour répartie en trois prises. Elle ne doit pas être associée à d'autres médicaments torsadogènes et aux inhibiteurs du cytochrome 3A4. Les principaux effets indésirables sont une xérostomie, des diarrhées, des troubles extrapyramidaux, des vertiges et des somnolences, des convulsions, des torsades de pointes...

**Le Zeclar®** (clarythromycine) est un antibiotique de la classe des macrolides. Il peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes. C'est aussi un inhibiteur connu du cytochrome 3A4. Ainsi, son usage fait l'objet de nombreuses interactions. Les principaux effets secondaires sont des troubles gastro-intestinaux, des dysgueusies, des insomnies, des convulsions...

**Le Pernazène®** (oxymétazoline) est un sympathomimétique alpha vasoconstricteur utilisé par voie nasale pour décongestionner lors de rhinite ou de sinusite chez le patient de plus de 15 ans. La posologie est d'une à deux pulvérisations trois fois par jour pendant cinq jours maximum. Une utilisation répétée et/ou prolongée peut provoquer un passage systémique. Ainsi, la survenue d'effet indésirable est majorée notamment les palpitations, la tachycardie, des poussées hypertensives, des convulsions, une crise de glaucome par fermeture de l'angle, une sécheresse buccale, une rétention urinaire, les nausées et les vomissements...

**Le Doliprane®** (paracétamol) est un antalgique des douleurs légères à modérées. La posologie usuelle est d'un gramme à renouveler toutes les six heures. L'utilisation du paracétamol n'est pas recommandée pour soulager la crise migraineuse.

#### Objectifs thérapeutiques

Ces deux ordonnances visent à traiter la migraine associée à des troubles digestifs et une sinusite.

#### Gestion des interactions médicamenteuses et des effets indésirables

Les ordonnances prises séparément ne posent pas de problème majeur mais lorsqu'on les associe, on identifie deux contre-indications.

Premièrement, une contre-indication entre le Diergospray® et le Zeclar®. La clarithromycine est un inhibiteur puissant du CYP 3A4. Elle inhibe donc l'élimination hépatique du dihydroergotamine et induit une majoration de son activité. Cet effet peut être responsable d'un ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités mais aussi d'une vasoconstriction coronaire ou de poussées hypertensives.

Deuxièmement, une contre-indication entre le Zeclar® et la dompéridone. L'activité inhibitrice du CYP 3A4 de clarithromycine est aussi en cause dans cette interaction. Les concentrations en dompéridone tendent à augmenter ainsi que ses effets secondaires. De plus, ces deux molécules exposent à des torsades de pointes. Leur association majore leur survenue. Dans une moindre mesure, un allongement de l'intervalle QT a été observé sous amitriptyline. C'est pourquoi lors de son association à la dompéridone, une surveillance peut être judicieuse.

Troisièmement, une association déconseillée entre le Pernazène® et le Diergospray®. Ces deux médicaments possèdent des propriétés vasoconstrictrices pouvant potentiellement entraîner des poussées hypertensives et des vasoconstrictions.

Dernièrement, une vigilance sera nécessaire lors de l'utilisation du Pernazène®, du Laroxyl®, de la dompéridone et de la clarithromycine car ils peuvent chacun entraîner des convulsions.

Par conséquent, le pharmacien décide de mettre au courant le Dr Durand. Ce dernier vous remercie de votre appel car il n'avait pas connaissance des autres traitements pris par Mr B. Il décide de remplacer le Zeclar® par de l'Augmentin®. Pour le Pernazène®, il le supprime sans le remplacer et vous demande de lui en conseiller un spray décongestionnant disponible en pharmacie.

#### Biologie et autres suivis

Le traitement de Mr B ne nécessite pas de suivi particulier hormis celui de la tension artérielle.

## Plan de prise

	<b>Matin</b>	<b>Midi</b>	<b>Soir</b>	<b>Durée</b>
<b>Laroxyl 25 mg</b>			1 cp	1 mois
<b>Diergospray 4mg/ml</b>	1 pulv nasale dans chaque narine en cas de céphalée migraineuse. Max 4 pulv/24h et 16 pulv/semaine.			
<b>Dompéridone 10 mg</b>	1 cp en cas de nausées ou de vomissements associés aux migraines. Max 3cp/j			
<b>Augmentin 1g</b>	1 sachet	1 sachet	1 sachet	5 jours
<b>Doliprane 1 g</b>	1 cp toutes les 6h en cas de douleurs ou de fièvres			

## Informations au patient

Le pharmacien rappelle la bonne utilisation du Diergospray®. Les flacons sont à préparer au moment de la crise et ils sont à utiliser dans les huit heures suivantes. Il peut aussi réexpliquer la préparation des flacons si Mr B le souhaite.

La prise en charge d'une crise migraineuse par le Diergospray® impose d'attendre un délai de vingt-quatre minimums avant de pouvoir traiter une seconde crise par ce même biais.

L'observance de Mr B doit être analysée. En effet, on repère rapidement qu'il y a une surconsommation en Diergospray®. Il faut s'assurer que Mr B prenne avec assiduité son Laroxyl. Si tel est le cas, l'ensemble du traitement doit être revu. Il faut conseiller à Mr B d'en discuter avec son médecin traitant. De plus, le patient présente des signes de céphalées par abus médicamenteux : ses migraines sont quasi quotidiennes malgré la prise régulière de son traitement antimigraineux, et il a même recours à un opioïde plusieurs fois par mois. Cette utilisation prolongée d'antalgique pour soulager les céphalées entraîne leur aggravation.

## V. Réalisation d'une brochure patient <sup>111, 112, 113, 115-133</sup>

Pour clôturer cette thèse, j'ai réalisé une brochure destinée au patient. C'est un support qui va permettre d'expliquer la maladie migraineuse, les traitements actuellement disponibles, les conseils et aussi les risques en termes d'automédication et d'interaction médicamenteuse. Elle reprend l'ensemble des informations de manière synthétique. C'est un outil d'éducation thérapeutique pour le pharmacien mais elle peut aussi favoriser une bonne prise en charge de la migraine en incitant le patient à consulter un médecin. Lors de la délivrance de médicaments antimigraineux, cette brochure peut être utilisée comme un support aux explications du pharmacien et elle peut également être mise en libre accès dans l'officine.

**FACTEURS DÉCLENCHANTS**

- Bruit, mouvement, lumière intense, forte chaleur, odeurs fortes...
- Anxiété, stress, conflit...
- Repas riche, alcool, café, chocolat, tabac...
- Surmenage, changement de rythme, jeûn, manque/excès de sommeil...
- Règles, pilule, rapport sexuel...

Ils sont variables d'une personne à l'autre.

**LES CONSEILS**

- Eviter les facteurs déclenchants.
- Dormir /se mettre au calme, dans le noir.
- Appliquer du froid sur les tempes.
- Boire de l'eau (surtout si vomissements).
- Tenir un agenda des migraines afin de guider le médecin dans l'adaptation du traitement. Noter date, durée, intensité, facteurs déclenchants, médicaments utilisés, nombre de prises, efficacité.
- Ne pas multiplier les prises d'analgésiques et d'antimigraineux car cela entraîne un risque de maux de tête chronique quotidienne.
- Prendre un médicament dès le début de la crise pour une meilleure efficacité.
- Avoir une bonne hygiène de vie, faire du sport, dormir suffisamment, éviter les excès...

**QUAND CONSULTER ?**

- Pour confirmer le diagnostic.
- Utilisation d'un traitement de la crise plus de 3 jours par semaine.
- Votre traitement par automédication n'est pas satisfaisant.
- Votre qualité de vie diminue.
- Vous êtes sous contraception ou enceinte.
- Vous ne tolérez pas votre traitement par automédication.
- Votre médicament pour les maux de tête pris par automédication est incompatible avec vos autres traitements.
- Si la crise ne cède pas 2h après la prise de votre traitement habituel.
- Mal de tête à caractère inhabituel, brutal, ou prolongé.

**LIENS UTILES**

<http://sfmc.fr/> : site de la société française d'étude des migraines et des céphalées. Vous y trouverez des renseignements sur la maladie, les traitements, un agenda des crises à télécharger...

[www.migraine.fr](http://www.migraine.fr) : un site synthétique et illustré sur la migraine.

<https://www.inserm.fr/> et <https://www.ameli.fr> dossier information sur la migraine.

*Si vous souffrez de migraine, Parlez-en à votre Pharmacien ou à votre Médecin*

**LA MIGRAINE**

*J'ai peur pas de LA MIGRAINE*

**Souffrez-vous de migraine ?**

Au cours des 3 derniers mois, vos maux de tête s'accompagnent :

- 1 De nausées et de vomissements  
 OUI  NON
- 2 Une gêne à cause de la lumière  
 OUI  NON
- 3 Une difficulté à travailler ou dans la réalisation de vos tâches quotidiennes  
 OUI  NON

Si vous répondez oui à au moins 2 questions sur 3, la probabilité de souffrir de migraine est supérieure à 90%

### LA MIGRAINE UNE MALADIE BENIGNE et MULTIFACTORIELLE

La migraine s'exprime par des crises récurrentes de maux de tête (des céphalées) généralement **unilatérales** et **pulsatiles**. La douleur est souvent associée à des nausées, des vomissements, une gêne au bruit et à la lumière. Elle altère la qualité de vie du migraineux par son retentissement fonctionnel et/ou émotionnel.



**On distingue deux types de migraine :**

- Les migraines communes (sans aura)
- Les migraines avec aura.



phosphore



ositeine



Mes maux de tête sont associés à...



aura



aura

L'aura représente un ensemble de signes annonciateurs : difficulté à parler, troubles de l'équilibre, troubles visuels et sensitifs. Ces signes vont disparaître spontanément après quelques minutes.

**Epidémiologie :**

Elle touche 17 à 21% de la population française  
75% des migraineux sont des femmes  
80% non pris en charge médicalement



### Les Traitements

**Les Traitements de crises**  
Ils servent à **soulager rapidement la douleur** :

- Les anti-inflammatoires : l'ibuprofène (sans ordonnance) et le kétoprofène.
- L'Aspirine (sans ordonnance)
- Les Triptans : sumatriptan Imigrane®, zolmitriptan Zomig®, rizatriptan Maxalt®, almotriptan Almogran®, étiériptan Relpax®, naratriptan Naramig®, frovatriptan Isimig®.
- Les Dérivés de l'Ergot : Diergospray® et Gynergène caféiné®.

**Les Traitements de Fond**  
Ils servent à **diminuer l'intensité, la durée et la fréquence des crises** sans les faire complètement disparaître.

- Les bêtabloquants : métoprolol et propranolol
- Les antiépileptiques : topiramate Epitomax® et acide valproïque Dépakine®
- Le Laroxyl®
- Le Nocertone®
- Le Sanmigran®
- Le Sibelium®



**PREVENIR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

- Respecter les posologies, les intervalles minimums et les contre-indications.
- Eviter d'associer plusieurs médicaments sans avis médical.
- Prévenir un professionnel de santé dès l'apparition d'un effet secondaire.
- Demander conseil à votre pharmacien sans omettre vos traitements et vos pathologies.

### Auto Médication

Il y a de nombreux risques de pratiquer l'automédication :

- Retard de la prise en charge par un professionnel de santé.
- Choix inadapté du médicament.
- Addition d'un même composé (le principe actif) : risque de surdosage.
- Oubli de le signaler à son pharmacien ou à son médecin.
- Risque d'interactions avec l'alimentation, l'alcool, les médicaments.
- Posologie ou durée inadaptée.
- Apparition d'effets indésirables.
- Abus médicamenteux.

**Les molécules à éviter avec les antimigraineux :**

- **Le Millepertuis** : diminue leur efficacité.
- **Les décongestionnants nasaux** : Rhinaldvil® Actifed® Dolirhume® : addition des effets (montée de tension, vasoconstriction...).
- **Les opioïdes**, Migralgine®, Prontalgine® : troubles digestifs, auto-entretien des céphalées, risque d'abus médicamenteux.

**Etre vigilant avec :**

**Les anti-inflammatoires et l'aspirine** : risque de maux d'estomac (voir ulcère), fluidifient le sang, augmentent la tension ...

**Les médicaments sédatifs (anti-tussif, somnifère...)** : majorent les effets sédatifs de certains antimigraineux.

**Demandez conseil à votre Pharmacien !**



Références bibliographiques : 221, 222, 223, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242

La brochure a été réalisée grâce à word. Tout d'abord, il a fallu déterminer les points importants à faire figurer : un questionnaire de diagnostic, la définition de la migraine, les différents traitements, les conseils afin d'éviter les interactions médicamenteuses, les risques de l'automédication, les conseils à donner aux patients, quand une consultation est-elle nécessaire, et où chercher des informations sur la migraine. Ensuite, les différents rubriques ont été organisées selon un ordre logique puis . L'ensemble des informations ont dû être rédigé de manière synthétique mais surtout accessible à tous les patients. Enfin, une présentation claire avec des illustrations a été mise en place pour donner l'envie au patient de lire la brochure.



## Conclusion

La migraine est une maladie chronique qui impacte fortement la qualité de vie du patient. Malheureusement, il n'existe pas encore de traitement curatif. Toutefois, des progrès thérapeutiques ont eu lieu ces dernières années avec notamment l'arrivée des triptans. Des études cliniques en cours vont permettre d'étoffer l'arsenal thérapeutique actuellement disponible. Grâce à ces avancées, la physiopathologie de la migraine est de mieux en mieux comprise : elles permettront certainement de mettre en lumière les quelques zones d'ombres qui persistent encore aujourd'hui.

Le pharmacien a un rôle primordial dans la bonne prise en charge du migraineux. En effet, il permet de faire le lien entre le médecin et le patient. Mais, il est aussi le seul à détecter de potentiels malades lors d'un achat d'antalgique ou d'autres médicaments sans ordonnance. Dans ces cas, il doit encourager les patients à consulter afin de bénéficier d'un suivi adapté. La consultation pourra permettre de trouver des traitements efficaces et adéquats par rapport au profil de chaque patient. L'écoute du patient par les professionnels de santé est très importants car bon nombre de patients ont un vrai mal être. En spécialiste du médicament, le pharmacien peut détecter des interactions médicamenteuses. L'historique du patient ainsi que son dossier pharmaceutique sont des outils indispensables pour avoir une vue globale du traitement surtout lors de multi-prescripteurs. Même minime une interaction peut avoir des répercussions négatives sur le patient. L'objectif est de maintenir la balance bénéfice risque à l'avantage du malade.

Malgré un diagnostic plutôt simple, peu de patients sont réellement pris en charge pour leur migraine. Soit la maladie n'a jamais été véritablement diagnostiquée soit le patient se détourne des consultations faute de traitement efficace. Ainsi, un grand nombre de malades se tourne vers l'automédication. On peut donc se poser la question suivante : la prise en charge d'une migraine par l'automédication entraîne-t-elle des risques pour le patient?

## **Annexe**

### **Annexe 1 : Critères de diagnostic de la migraine sans aura selon l'International Headache Society. [11]**

#### *1.1 Migraine without aura*

- A. At least five attacks fulfilling criteria B–D
- B. Headache attacks lasting 4-72 hours (untreated or unsuccessfully treated)
- C. Headache has at least two of the following four characteristics :
  - 1. unilateral location
  - 2. pulsating quality
  - 3. moderate or severe pain intensity
  - 4. aggravation by or causing avoidance of routine physical activity (e.g. walking or climbing stairs)
- D. During headache at least one of the following:
  - 1. nausea and/or vomiting
  - 2. photophobia and phonophobia
- E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

### **Annexe 2 : Critères de diagnostic de la migraine avec aura typique selon l'International Headache Society. [11]**

#### *1.2 Migraine with aura*

- A. At least two attacks fulfilling criteria B and C
- B. One or more of the following fully reversible aura symptoms :
  - 1. visual
  - 2. sensory
  - 3. speech and/or language
  - 4. motor
  - 5. brainstem
  - 6. retinal
- C. At least two of the following four characteristics :
  - 1. at least one aura symptom spreads gradually over  $\geq 5$  minutes, and/or two or more symptoms occur in succession
  - 2. each individual aura symptom lasts 5-60 minutes
  - 3. at least one aura symptom is unilateral
  - 4. the aura is accompanied, or followed within 60 minutes, by headache
- D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis, and transient ischaemic attack has been excluded.

#### *1.2.1 Migraine with typical aura*

- A. At least two attacks fulfilling criteria B and C
- B. Aura consisting of visual, sensory and/or speech/language symptoms, each fully reversible, but no motor, brainstem or retinal symptoms

C. At least two of the following four characteristics:

1. at least one aura symptom spreads gradually over  $\geq 5$  minutes, and/or two or more symptoms occur in succession
2. each individual aura symptom lasts 5-60 minutes
3. at least one aura symptom is unilateral<sup>2</sup>
4. the aura is accompanied, or followed within 60 minutes, by headache

D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis, and transient ischaemic attack has been excluded.

#### *1.2.1.1 Typical aura with headache*

A. Fulfils criteria for 1.2.1 Migraine with typical aura

B. Headache, with or without migraine characteristics, accompanies or follows the aura within 60 minutes.

#### *1.2.1.2 Typical aura without headache*

A. Fulfils criteria for 1.2.1 Migraine with typical aura

B. No headache accompanies or follows the aura within 60 minutes.

### **Annexe 3: Critères de diagnostic de la migraine hémiplégique selon l'International Headache Society. [11]**

#### *1.2.3 Hemiplegic migraine*

A. At least two attacks fulfilling criteria B and C

B. Aura consisting of both of the following:

1. fully reversible motor weakness
2. fully reversible visual, sensory and/or speech/language symptoms

C. At least two of the following four characteristics:

1. at least one aura symptom spreads gradually over  $\geq 5$  minutes, and/or two or more symptoms occur in succession
2. each individual non-motor aura symptom lasts 5–60 minutes, and motor symptoms last  $<72$  hours<sup>2</sup>
3. at least one aura symptom is unilateral
4. the aura is accompanied, or followed within 60 minutes, by headache

D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis, and transient ischaemic attack and stroke have been excluded.

#### *1.2.3.1 Familial hemiplegic migraine (FHM)*

A. Fulfils criteria for 1.2.3 Hemiplegic migraine

B. At least one first- or second-degree relative has had attacks fulfilling criteria for 1.2.3 Hemiplegic migraine.

#### *1.2.3.2 Sporadic hemiplegic migraine*

A. Fulfils criteria for 1.2.3 Hemiplegic migraine

B. No first- or second-degree relative fulfils criteria for 1.2.3 Hemiplegic migraine.

#### **Annexe 4 : Critères de diagnostic de la migraine rétinienne selon l'International Headache Society. [11]**

##### *1.2.4 Retinal migraine*

- A. At least two attacks fulfilling criteria B and C
- B. Aura consisting of fully reversible monocular positive and/or negative visual phenomena (e.g. scintillations, scotomata or blindness) confirmed during an attack by either or both of the following:
  - 1. clinical visual field examination
  - 2. the patient's drawing (made after clear instruction) of a monocular field defect
- C. At least two of the following three characteristics:
  - 1. the aura spreads gradually over  $\geq 5$  minutes
  - 2. aura symptoms last 5-60 minutes
  - 3. the aura is accompanied, or followed within 60 minutes, by headache
- D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis, and other causes of amaurosis fugax have been excluded.

#### **Annexe 5 : Critères de diagnostic de la migraine chronique selon l'International Headache Society. [11]**

##### *1.3 Chronic migraine*

- A. Headache (tension-type-like and/or migraine-like) on  $\geq 15$  days per month for  $>3$  months and fulfilling criteria B and C
- B. Occurring in a patient who has had at least five attacks fulfilling criteria B-D for 1.1 Migraine without aura and/or criteria B and C for 1.2 Migraine with aura
- C. On  $\geq 8$  days per month for  $>3$  months, fulfilling any of the following:
  - 1. criteria C and D for 1.1 Migraine without aura
  - 2. criteria B and C for 1.2 Migraine with aura
  - 3. believed by the patient to be migraine at onset and relieved by a triptan or ergot derivative
- D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

#### **Annexe 6 : Critères de diagnostic de la céphalée par abus médicamenteux l'International Headache Society. [11]**

##### *8.2 Medication-overuse headache (MOH)*

- A. Headache occurring on 15 days per month in a patient with a pre-existing headache disorder
- B. Regular overuse for  $>3$  months of one or more drugs that can be taken for acute and/or symptomatic treatment of headache<sup>1</sup>
- C. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

**Annexe 7 : Critères de diagnostic de l'état de mal migraineux selon l'International Headache Society. [11]**

*1.4.1 Status migrainosus*

- A. A headache attack fulfilling criteria B and C
- B. Occurring in a patient with 1.1 Migraine without aura and/or 1.2 Migraine with aura, and typical of previous attacks except for its duration and severity
- C. Both of the following characteristics:
  - 1. unremitting for >72 hours
  - 2. pain and/or associated symptoms are debilitating
- D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

**Annexe 8 : Critères de diagnostic de l'aura persistante sans infarctus selon l'International Headache Society. [11]**

*1.4.2 Persistent aura without infarction*

- A. Aura fulfilling criterion B
- B. Occurring in a patient with 1.2 Migraine with aura and typical of previous auras except that one or more aura symptoms persists for  $\geq 1$  week
- C. Neuroimaging shows no evidence of infarction
- D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

**Annexe 9 : Critères de diagnostic de l'infarctus migraineux selon l'International Headache Society. [11]**

*1.4.3 Migrainous infarction*

- A. A migraine attack fulfilling criteria B and C
- B. Occurring in a patient with 1.2 Migraine with aura and typical of previous attacks except that one or more aura symptoms persists for >60 minutes
- C. Neuroimaging demonstrates ischaemic infarction in a relevant area
- D. Not better accounted for by another diagnosis.

**Annexe 10 : Critères de diagnostic de la crise d'épilepsie déclenchée par une aura migraineuse selon l'International Headache Society. [11]**

*1.4.4 Migraine aura-triggered seizure*

- A. A seizure fulfilling diagnostic criteria for one type of epileptic attack, and criterion B below
- B. Occurring in a patient with 1.2 Migraine with aura, and during, or within 1 hour after, an attack of migraine with aura
- C. Not better accounted for by another diagnosis.

**Annexe 11 : Questionnaire généraliste SF36 [20]**

**QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)**

1.- En général, diriez-vous que votre santé est : (cocher ce que vous ressentez)

Excellente \_\_ Très bonne \_\_ Bonne \_\_ Satisfaisante \_\_ Mauvaise \_\_

2.- Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?

Bien meilleure qu'il y a un an \_\_ Un peu meilleure qu'il y a un an \_\_

A peu près comme il y a un an \_\_ Un peu moins bonne qu'il y a un an \_\_

Pire qu'il y a un an \_\_

3.- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (entourez la flèche).

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.

↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.

↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

c. Soulever et transporter les achats d'alimentation.

↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.

↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

e. Monter un seul étage.

↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.

↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.

↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres

↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

i. Marcher seulement 100 mètres.

↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

*j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.*

↓                                 ↓                                 ↓  
Où, très limité                                 oui, plutôt limité                                 pas limité du tout

**4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)**

	oui	non
limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?		
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?		
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort		

**5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne).**

	oui	non
limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous n'espérez ?		
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?		

**6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?**

↓                         ↓                         ↓                         ↓  
Pas du tout                 très peu                         assez fortement                         énormément

**7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?**

↓                         ↓                         ↓                         ↓  
Pas du tout                 très peu                         assez fortement                         énormément

**8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?**

↓                         ↓                         ↓                         ↓                         ↓  
Pas du tout                         un peu                         modérément                         assez fortement                         énormément

**9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :**

*a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?*

↓                         ↓                         ↓                         ↓                         ↓  
Tout le temps                         très souvent                         parfois                         peu souvent                         jamais  
-----  
Où, très limité                         oui, plutôt limité                         pas limité du tout

*i. Marcher seulement 100 mètres.*

↓                         ↓                         ↓  
Où, très limité                         oui, plutôt limité                         pas limité du tout

b. étiez-vous très nerveux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

f. étiez-vous triste et maussade ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?

a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

d. mon état de santé est excellent.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

Wade JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Medical Care 1992;30:473-483.



## **Annexe 12 : Questionnaire qualité de vie migraine (QVM) [21]**

**Durant les 3 derniers mois, à quel point votre vie a-t-elle été perturbée :**

1. parce que vos crises de migraine ont été douloureuses ?
2. parce que vos crises de migraine ont duré longtemps ?
3. parce que vos crises de migraine ont été fréquentes ?
4. parce que vous avez eu d'autres troubles dus à la migraine (gêne à la lumière ou au bruit, nausées, vomissements...)?
5. parce que vous avez dû consulter un médecin pour votre migraine ?
6. parce que vous avez dû éviter certaines choses ou activités à cause de votre migraine (exemple : boire de l'alcool, fumer ou aller dans des lieux enfumés, manger certains aliments, se coucher ou se lever tard, voyager, faire du sport...)?
7. par le traitement de votre migraine ?
8. par la crainte d'avoir une crise de migraine ?
9. par le sentiment d'être différent des autres à cause de votre migraine ?
10. par le sentiment d'être mal compris à cause de votre migraine ?
11. par un sentiment de tristesse dû à votre migraine ?
12. par une irritabilité due à votre migraine ?
13. par une perte d'énergie, une fatigue dues à votre migraine ?

**Durant les 3 derniers mois, à quel point votre migraine a-t-elle perturbé :**

14. votre travail ?
15. vos activités quotidiennes ?
16. vos relations avec votre famille, votre entourage, vos amis ?
17. votre activité sexuelle ?
18. votre sommeil ?
19. votre alimentation ?
20. vos loisirs ?

**Modalités de réponses :**

Pas du tout = 1 ; Un peu = 2 ; Modérément = 3 ; Beaucoup = 4 ; Enormément = 5.

## Annexe 13 : Médicaments ayant l'AMM dans le traitement de la crise migraineuse [5]

Principes actifs	Posologie (par jour)	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés</b>			
Carbonate + métoclopramide Acétylsalicylate de lysine + métoclopramide	900 mg en début de crise	<u>Liés au métoclopramide</u> Troubles neuro-psychiques, dyskinésies tardives, syndromes extra-pyramidaux, troubles endocriniens <u>Liés au salicylé</u> Troubles digestifs, syndrome hémorragique, accident de sensibilisation, syndrome de Reye	<u>Liés au métoclopramide</u> Phéochromocytome, hémorragie gastro-intestinale, sténose ou perforation digestive, ATCD de dyskinésie tardive médicamenteuse <u>Liés au salicylé</u> Ulcère gastro-duodénal en évolution, hypersensibilité aux salicylés, risque hémorragique
<b>Traitements spécifiques : dérivés ergotés</b>			
Ergotamine (tartrate)	Adulte/enfant > 10 ans Adulte : 2 mg/1 (jusqu'à 6 mg/1) maxi et 10 mg/semaine maxi) Enfant > 10 ans : ½ dose	Ergotisme, nausées, vomissements	Hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle, maladie artérielle obstruante, insuffisance coronaire, choc,
Dihydroergotamine	Adulte > 16 ans et < 65 ans <u>Solution endonasale</u> 1 pulvérisation dans chaque narine en début de crise <u>Solution injectable</u> 1 ampoule renouvelable, 30 à 60 minutes plus tard 2 mg maxi par jour et 8 mg maxi par semaine	Ergotisme, précardialgies pour la forme injectable, réactions locales transitoires à type d'obstruction nasale et de rhinorrhée pour la forme endonasale	hypertension artérielle, infection sévère, insuffisance hépatique sévère
<b>Traitements spécifiques : agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1 (adulte de 18 à 65 ans)</b>			
Almotriptan	Cp : 12,5 mg/jour : jusqu'à 25 mg/1	Bouffées vasomotrices, vertiges, sensation de faiblesse, asthénie,	Hypersensibilité, antécédents :
Élétriptan	Cp : 40 mg/jour : jusqu'à 80 mg/1 maxi	somnolence, nausées, vomissements, rares cas de spasmes coronariens,	- d'infarctus du myocarde ou pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronaire (Angor de Prinzmetal),
Frovatriptan	Cp : 2,5 mg par jour - maxi 5 mg/1	hypertension modérée ou sévère,	- de pathologie vasculaire périphérique,
Naratriptan	Cp : 2,5 mg renouvelable - maxi 5 mg/1	sensation de fourmillement, de chaleur, de pression ou d'oppression	- d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.
Rizatriptan	Cp, l'yp. : 10 à 20 mg/crise		Patients ayant une insuffisance hépatique sévère.
Sumatriptan	Cp : 50 à 100 mg par jour (max 300 mg par jour) Injection SC* : 6 mg par crise renouvelable une fois Suppositoires : 25 mg par jour (max 50 mg par jour) Pulvérisation nasale : 10 à 20 mg par crise		Hypertension modérée ou sévère et chez les patients ayant une hypertension légère non contrôlée.
Zolmitriptan	Pulvérisation nasale : 5 mg/0,1 ml Cp 2,5 mg par jour - maxi 10 mg/1		Association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

## Annexe 14 : Instructions d'utilisation du Diergospray® [24]

La solution pour pulvérisation nasale doit être préparée juste avant son utilisation (c'est-à-dire dès l'apparition de la céphalée migraineuse). Une fois le dispositif pulvérisateur assemblé, il doit être utilisé dans les 8 heures.

1. Soulever un bord de la capsule bleue sans la détacher du collier métallique.
2. Enlever la capsule et le collier métallique. La capsule bleue et le collier métallique doivent s'enlever d'une seule pièce. Si la capsule bleue s'arrache, retirer le collier métallique en prenant extrêmement garde aux rebords qui peuvent être tranchants.
3. Enlever avec soin le bouchon en caoutchouc du flacon.
4. Enlever délicatement le capuchon protecteur de la partie inférieure du dispositif de pulvérisation.
5. Insérer la pompe du pulvérisateur nasal dans le flacon ouvert et la fixer dans le sens des aiguilles d'une montre.
6. Tout en maintenant le flacon en position verticale, enlever délicatement le capuchon protecteur bleu de l'embout nasal.

7. Le pulvérisateur doit être amorcé avant la première utilisation: tenir le pulvérisateur nasal en position verticale et appuyer fermement vers le bas 4 fois. L'amorçage s'accompagne normalement de projection d'un peu de liquide.

8. Maintenir le pulvérisateur en position verticale, introduire l'embout dans une narine et pulvériser une fois.

Faire la deuxième pulvérisation dans l'autre narine. Inspirer fortement par le nez plusieurs fois pour éviter que la solution ne s'écoule des narines. Eviter de se moucher immédiatement après les pulvérisations.

Replacer le capuchon protecteur bleu et garder le pulvérisateur à portée de la main au cas où il devrait être réutilisé. Il est inutile de réamorcer la pompe.

### **Annexe 15 : Posologie, effets indésirables, contre-indications des traitements de fond. [5]**

Principes actifs	Posologie (par jour)	Effets indésirables	Contre-indications
Propranolol Métoprolol Timolol (hors ANM) Aténolol (hors ANM) Nadolol (hors ANM)	40-240 mg 100-200 mg 10-20 mg 100 mg 80-240 mg	Fréquents : asthénie, mauvaise tolérance à l'effort Rares : insomnie, cauchemars, impuissance, dépression	Asthme, insuffisance cardiaque, bloc auriculo- ventriculaire, bradycardies  NB : possibilité d'aggravation des migraines avec aura
Oxétorone	60-180 mg (1-3 cp) en une prise le soir	Fréquent : somnolence Rare : diarrhée nécessitant l'arrêt du traitement	-
Amitriptyline	10-50 mg le soir	Sécheresse de bouche Somnolence Prise de poids	Glaucome, adénome prostatique
Pizotifène	3 comprimés par jour à doses progressives	Sédation Prise de poids Rares : troubles digestifs, vertiges, douleurs musculaires, asthénie	Glaucome, troubles uréthro- prostatiques
Valproate de sodium (hors ANM)	500-1 000 mg	Nausées, prise de poids, somnolence, tremblement, alopécie, atteinte hépatique	Pathologies hépatiques
Méthysergide	2-6 mg (1-3 cp) Arrêt nécessaire 1 mois tous les 6 mois	Fréquents : nausées, vertiges, insomnie Rare : fibrose rétro-péritonéale	HTA, insuffisance coronarienne, artériopathies, ulcère gastrique, insuffisance hépatique et rénale
Flunarizine	10 mg (1 cp le soir) Pas plus de 6 mois consécutifs	Fréquents : somnolence, prise de poids Rares : dépression, syndrome extra-pyramidal	Syndrome dépressif, syndrome extra-pyramidal
Gabapentine (hors ANM)	1 200-2 400 mg	Nausées, vomissements, convulsion, somnolence, ataxie, vertiges	Hypersensibilité à la gabapentine

## Annexe 16. Médicaments en cours de développement dans le traitement de la migraine [56]

Compound	Rimegepant	Ubrogepant	Lasmiditan	CGRP Antibodies
<b>Mechanism of Action</b>	• CGRP receptor antagonist	• CGRP receptor antagonist	• 5-HT <sub>1F</sub> receptor agonist	• CGRP antibodies
<b>Stage of Development</b>	• Phase 3 ready	• Phase 3	• Phase 3	• Phase 3 and earlier
<b>Effectiveness in Acute Treatment of Migraine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Comprehensive treatment effect: pain, nausea, photophobia and phonophobia at 2 hours post-dose in a Phase 2b trial</li> <li>✓ Durable treatment effect: 2 - 24 and 2 - 48 hour sustained pain freedom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Improvement in pain, photophobia and phonophobia</li> <li>× Comprehensive treatment effect: did not show improvement on nausea or pain relief at 2 hours in Phase 2</li> <li>× Durable treatment effect: did not show 2 - 48 hour sustained pain freedom at 1 - 50 mg in Phase 2 (present at 100 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Improvement shown in pain and most bothersome</li> <li>× Durable treatment effect: Phase 2 – Headache recurrence at 24 hours not different from placebo Phase 2/3 – No data showing 2 - 24 or 2 - 48 hour sustained pain freedom or sustained pain relief</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>× Preventative use only</li> <li>× Durable treatment effect: vast majority of patients show residual acute migraines</li> </ul>
<b>Safety / Tolerability</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Well tolerated</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Well tolerated</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>× Phase 2 – Higher rates of AEs compared to placebo (dizziness, fatigue, vertigo, paresthesias, somnolence, sensation of heaviness and nausea)</li> <li>× Phase 3 – Higher rates of treatment-emergent AEs compared to placebo (dizziness, paresthesia, somnolence, nausea, fatigue, lethargy and vertigo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Well tolerated</li> <li>× Cumbersome route of administration (IV, SC)</li> </ul>
<b>Benefits / Considerations of Mechanism</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Novel alternative for patients who are triptan intolerant or unresponsive</li> <li>✓ No reason to expect headache recurrence phenomena</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Novel alternative for patients who are triptan intolerant or unresponsive</li> <li>✓ No reason to expect headache recurrence phenomena</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mechanism represents an advance on triptans</li> <li>• Uncertainty regarding triptans — e.g., rebound</li> <li>• Uncertain appeal in triptan non-responders</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Monoclonal antibody directed against circulating CGRP or CGRP receptors</li> </ul>

## Annexe 17: Changements pharmacocinétiques des triptans lors de l'administration conjointe d'autres médicaments [67]

Co-administered drug	Frovatriptan		
	$T_{max}$	$C_{max}$	AUC
Moclobemide	+0.5 h	UN	UN
Fluvoxamine <sup>a</sup>		+49% W + P +27% W +28% M	+41% W + P +28% W +39% M
Ergotamine <sup>b</sup>	+0.5 h	-25%	-25%
Propranolol <sup>b</sup>	UN	+23% M +16% W	+25% +25%

UN: unchanged; W: women; W + P: women taking oral contraceptives; M: men.

<sup>a</sup> The percentage of renal excretion increases from 5.46 to 10.86% (+98.9%) in men and from 11.94 to 17.41% (+45.8%) in women;  $t_{1/2}$  decreases from 24 to 17 h.

<sup>b</sup>  $t_{1/2}$  unchanged.

Co-administered drug	Almotriptan			
	$T_{max}$	$C_{max}$	AUC	$t_{1/2}$
Moclobemide <sup>a</sup>	UN	UN	+37%	+24%
Verapamil	N.D.	+20%	MI	N.D.
Fluoxetine	N.D.	+20%	+10%	N.D.

MI: moderate increase; UN: unchanged; N.D.: not determined.

<sup>a</sup> Clearance: -27%; Vd: -11%.

Co-administered drug	Zolmitriptan	
	$C_{max}$ (%)	AUC (%)
Propranolol	+37	+56 <sup>a</sup>
Oral contraceptives <sup>b</sup>	+30	+50
Ergotamine	-17	-16
Cimetidine	+100	+100
Moclobemide	+25 <sup>c</sup>	+26 <sup>c</sup>
Paracetamol <sup>d</sup>	-31	-11

<sup>a</sup> There is also a diminution in  $C_{max}$  and AUC of the active metabolite 183C91.

<sup>b</sup>  $t_{1/2}$  increased by 30 min.

<sup>c</sup> Three-fold increase in  $C_{max}$  and AUC of the active metabolite.

<sup>d</sup> Clinically insignificant modifications.

Co-administered drug	Eletriptan		
	$C_{max}$ (%)	AUC (%)	$t_{1/2}$
Ketoconazole	+170	+490	+80.4%
Erythromycin	+100	+260	+54.3%
Fluconazole	+40	+100	N.D.
Propranolol	+10	+30	N.D.
Verapamil	+120	+170	N.D.

N.D.: not determined.

**Annexe 18 : Médicaments concernés par le syndrome de toxicité sérotoninergique : substrats des cytochromes P450 et les inhibiteurs puissants correspondants pouvant être à l'origine d'interactions d'ordre pharmacocinétique. [71]**

Cyto-chromes	Substrats	Inhibiteurs
1A2	Clomipramine Duloxétine Ecstasy (MDMA) Fluvoxamine Imipramine Mirtazapine Zolmitriptan	Ciprofloxacine Fluvoxamine Norfloxacine
2D6	Citalopram Clomipramine Dextrométhorphan Dextropropoxyphène Ecstasy (MDMA) Fluoxétine Fluvoxamine Hydroxyamphétamine Imipramine Méthadone Méthamphétamine Mirtazapine Oxycodone Paroxétine Sélagiline Sertraline Tramadol Venlafaxine	Amiodarone Chloroquine Chlorpromazine Cimétidine Clomipramine Flécalnide Fluoxétine Halofantrine Halopéridol Imatinib Lévomépromazine m-chlorophénylpipérazine Métoclopramide Moclobémide Paroxétine Prométhazine Propafénone Quinidine Rispéridone Terbinafine
2B6	Bupropion Ecstasy (MDMA) Méthadone Sertraline Tramadol	Clopidogrel Nelfinavir Régliste Ritonavir
2C19	Citalopram Clomipramine Fluoxétine Imipramine Moclobémide Sertraline	Delavirdine Erlotinib Ésoméprazole Felbamate Fluconazole Fluvoxamine Lanzoprazole Modafinil Oméprazole Topiramate Voriconazole
3A4/5	Bromocriptine Buspirone Carbamazépine Citalopram	Amiodarone Amprénavir Chardon marie (silibinine) Ciclosporine

Cyto-chromes	Substrats	Inhibiteurs
	Clomipramine Cocaine Dextrométhorphan Ecstasy (MDMA) Fentanyl Fluoxétine Imipramine Méthadone Mirtazapine Quétiapine Sertraline Sibutramine Sufentanil Tramadol Venlafaxine	Cimétidine Clarithromycine Delavirdine Dihydroalazine Diltiazem Doxycycline Érythromycine Fluconazole Jus de pampleousse Imatinib Indinavir Itraconazole Kétoconazole Méthylprednisolone Miconazole Nelfinavir Régliste Ritonavir Roxythromycine Vérapamil Voriconazole

## Annexe 19 : Lettre d'information aux professionnels de santé sur la restriction de prescription de la dihydroergotamine et d'autres molécules



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

Septembre 2013

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

### Lettre aux professionnels de Santé

**Communication aux professionnels de santé concernant les restrictions d'indications des médicaments par voie orale contenant : dihydroergotamine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine-caféine, nicergoline**

A destination des : neurologues, ophtalmologistes, cardiologues, chirurgiens vasculaires, phlébologues, angiologues, gériatres, médecins généralistes, pharmaciens (ville + hôpital), CRPV

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Agence européenne du médicament (EMA), nous vous informons que les médicaments contenant de la dihydroergotamine, de la dihydroergocristine, de la dihydroergocryptine-caféine ou de la nicergoline ne devront plus être utilisés dans les indications suivantes :

**Dihydroergotamine (SEGLOR, TAMIK, IKARAN, DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM):**

- Traitement de fond de la migraine.
- Traitement de l'hypotension orthostatique.
- Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolympatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus).

**Dihydroergocristine (ISKEDYL):**

- Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle et troubles présumés du champ visuel d'origine vasculaire.
- Rétinopathies aiguës d'origine vasculaire

**Dihydroergocryptine-caféine (VASOBRAL) :**

- Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

**Nicergoline (SERMION, NICERGOLINE BIOGARAN, NICERGOLINE EG, NICERGOLINE MYLAN, NICERGOLINE TEVA):**

- Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

En effet, les bénéfices de ces médicaments ne contrebalancent pas les risques de survenue de fibrose et d'ergotisme.

**Informations sur la sécurité d'utilisation et recommandations**

En Janvier 2012, à la demande de l'ANSM, une évaluation européenne des médicaments contenant de la dihydroergocryptine-caféine, de la dihydroergocristine, de la dihydroergotamine ou de la nicergoline, dans les indications ci-dessus mentionnées, a été initiée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA). Cette évaluation a été réalisée suite à la survenue de cas graves de fibrose et d'ergotisme avec certains dérivés de l'ergot de seigle identifiés par les autorités sanitaires françaises.

Le CHMP a analysé toutes les données disponibles concernant les bénéfices et les risques de ces médicaments, incluant les données des études cliniques, les cas de pharmacovigilance rapportés depuis la commercialisation et les données de la littérature.

Le CHMP a conclu qu'une possible association entre la survenue de réactions fibrotiques ou d'ergotisme et la prise de ces médicaments ne peut être exclue. La gravité de tels effets indésirables et la possibilité d'une issue fatale sont soulignées.

Contact expéditeur : [informations@securite-patients.info](mailto:informations@securite-patients.info)

Un mécanisme pharmacologique plausible a été décrit pour ces réactions. Le Comité a noté que, compte tenu de l'apparition tardive des symptômes, le diagnostic de fibrose est difficile à établir, et que ces fibroses ne sont pas toujours réversibles. Par ailleurs, le Comité a considéré que les preuves d'un bénéfice cliniquement significatif de ces médicaments, dans les indications ci-dessus, étaient très limitées.

En conclusion, le CHMP a estimé que, compte tenu des données d'efficacité limitées dans ces indications, il n'est pas justifié d'exposer les patients aux risques de fibrose et d'ergotisme, les bénéfices de ces médicaments ne contrebalançant plus leurs risques.

Le CHMP a recommandé que les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) de ces médicaments ne soient pas maintenues dans les indications listées ci-dessus. Ces médicaments feront prochainement l'objet d'une suspension d'AMM et d'un rappel des lots présents sur le marché.

Recommandations pour les professionnels de santé et pour les patients :

- Les professionnels de santé doivent cesser de prescrire les médicaments listés ci-dessous, et envisager une autre prise en charge thérapeutique.
- Les patients actuellement traités par ces médicaments doivent consulter leur médecin, sans urgence, pour changer de traitement.

Il est à noter que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de dihydroergotoxine (HYDERGINE) fait également l'objet d'une réévaluation européenne toujours en cours à ce jour et dont les conclusions vous seront communiquées ultérieurement.

Déclaration des effets indésirables :

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) ou dans le Dictionnaire Vidal®).

Contacts :

Listes des spécialités à base de dihydroergotamine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine-caféine et nicergoline concernées par la décision de suspension d'AMM

Dénomination	Titulaire de l'autorisation d'AMM
DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM 2 mg/ml, sol buv DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM 3 mg, comprimé	Amipharm Ltd Tél : 01 47 04 80 46 (CSP)
IKARAN 2 mg/ml, solution buvable en gouttes IKARAN L.P. 5 mg, comprimé à libération prolongée	Pierre Fabre Médicament Tél (n° vert) : 0800 950 564
ISKEDYL FORT, comprimé ISKEDYL, comprimé ISKEDYL, solution buvable en fiole	Pierre Fabre Médicament Tél (n° vert) : 0800 950 564
NICERGOLINE BIOGARAN 5 mg, gélule NICERGOLINE BIOGARAN 10 mg, gélule	Biogaran Tél : 0811 907 917
NICERGOLINE EG 5 mg, gélule NICERGOLINE EG 10 mg gélule	EG Labo Tél : 01 46 94 86 86
NICERGOLINE MYLAN 5 mg, gélule NICERGOLINE MYLAN 10 mg, gélule	Mylan Tél : 04 37 25 75 22
NICERGOLINE TEVA 5 mg, gélule NICERGOLINE TEVA 10 mg, gélule	TEVA SANTE Tél (n° vert) : 0800 51 34 11
SEGLOR 5 mg, gélule	UCB Pharma Tél (n° vert) : 0800 872 683
SERMION 5 mg, gélule (arrêt de commercialisation le 25 avril 2013) SERMION 10 mg, gélule (arrêt de commercialisation le 27 mai 2013)	Sanofi-aventis France Tél (pour la Métropole) : 0 800 394 000 Tél (DOM – TOM) : 0 800 626 626
TAMIK, capsule	Alfa Wassermann Pharma Tél : 01 41 27 25 10
VASOBRAL comprimé sécable VASOBRAL solution buvable en fiole	CHIESI S.A. Tél (n° vert) : 0800 10 25 81

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Contact expéditeur : [informations@securite-patients.info](mailto:informations@securite-patients.info)

## Annexe 20 : Substrats, inhibiteurs et inducteurs des majeures isoenzymes du cytochrome impliquées dans le métabolisme des médicaments [87]

Isoenzymes	Substrates	Inhibitors	Inducers
CYP1A2	Psychotropic drugs: amitriptyline, clozapine, domipramine, fluvoxamine, haloperidol, imipramine, mirtazapine, clonazapine Miscellaneous: caffeine, theophylline, paracetamol, buprion, tamoxifen, R-warfarin	Ciprofloxacin Clarithromycin Fluvoxamine Furafylline	Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin Primidone Cigarette smoke Charcoal-grilled meat Rifampicin
CYP2C9	AEDs: phenobarbital, phenytoin, valproic acid Non-steroidal anti-inflammatory drugs: celecoxib, diclofenac, ibuprofen, naproxen, piroxicam Miscellaneous: fluvoxamine, losartan, tolbutamide, torsemide, S-warfarin, zidovudine	Valproic acid Amiodarone Chloramphenicol Fluconazole Fluoxetine Fluvoxamine Miconazole Sulfaphenazole	Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin Primidone Rifampicin
CYP2C19	AEDs: diazepam, S-mephenytoin, methyphenobarbital, phenytoin Psychotropic drugs: amitriptyline, domipramine, imipramine, citalopram, moclobemide Miscellaneous: omeprazole, propranolol, proglanil, R-warfarin	Felbamate Oxcarbazepine (weak) Topiramate (weak) Cimetidine Fluvoxamine Omeprazole Ticlopidine	Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin Primidone Rifampicin
CYP2D6	Psychotropic drugs: amitriptyline, citalopram, chlorpromazine, domipramine, clozapine, imipramine, desipramine, fluoxetine, tufenazine, fluvoxamine, haloperidol, mianserine, mirtazapine, nortriptyline, clonazapine, paroxetine, perphenazine, risperidone, thioridazine, venlafaxine, zuclopenthixol Cardiovascular drugs: alprenolol, butorabiol, encaidine, fecalidine, metoprolol, propafenone, propranolol, timolol, pindolol Miscellaneous: cocaine, desbrotiquine, dextromethorphan, phenformin, tramadol	Cimetidine Fluoxetine Haloperidol Paroxetine Perphenazine Propafenone Quinidine Thioridazine	No Inducer known
CYP2E1	AEDs: felbamate, phenobarbital Miscellaneous: dapsone, ethanol, halothane, isoniazid, chlorzoxazone	Disulfiram	Alcohol Isoniazid
CYP3A4	AEDs: carbamazepine, ethosuximide, fagabine, zonisamide, some benzodiazepines (eg, alprazolam, midazolam, triazolam) Psychotropic drugs: amitriptyline, domipramine, clozapine, haloperidol, imipramine, sertraline, nefazodone, mirtazapine, risperidone, ziprasidone, clonazapine Cardiovascular drugs: amiodarone, atorvastatin, diltiazem, felodipine, lovastatin, nimodipine, nifedipine, quinidine, simvastatin, verapamil Miscellaneous: alendronate, azelastazole, cisapride, clarithromycin, ciclosporin A, cyclophosphamide, erythromycin, fenfluramine, glucocorticoids, itraconazole, ketoconazole, indinavir, oral contraceptive steroids, sildenafil, tacrolimus, tamoxifen, terfenadine	Disulfiram Cimetidine Ciclosporin A Diltiazem Erythromycin Fluconazole Grapefruit juice Indinavir Itraconazole Ketoconazole Nefazodone Dextropropoxyphene Ritonavir Troleandomycin Verapamil	Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin Primidone Oxcarbazepine† Topiramate† Felbamate† Glucocorticoids† St John's Wort Rifabutin Rifampicin

\*The list is intended for guidance only and should not be regarded as exhaustive. Prediction of drug interactions based on this table should be with caution, because enzyme induction and inhibition may coexist and because many other factors (toxic) are involved in determining whether a clinically significant drug interaction will or will not occur.  
†These inducers are weaker or may induce CYP3A4 isoenzymes only in certain tissues.

## Annexe 21 : Critères diagnostiques de dépendance DSM-V [47]


### ADDICTION À UNE SUBSTANCE : CRITÈRES DSM-5

Les questions suivantes reprennent les critères d'addiction à une substance selon le DSM-5 (alcool, tabac, cannabis, opiacés, cocaïne ...). Ces questions se rapportent à l'utilisation d'une seule et même substance sur une période de 12 mois. Un score de gravité peut-être calculé en fonction du nombre de symptômes présents.

	Non	Oui
L'addiction à une substance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :		
1 - La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu		
2 - Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cette substance		
3 - Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, utiliser la substance ou récupérer de ses effets		
4 - Il existe un craving ou une envie intense de consommer la substance		
5 - L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison		
6 - Il existe une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance		
7 - Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance		
8 - Il existe une utilisation répétée de la substance dans des situations ou cela peut être physiquement dangereux		
9 - L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance		
10 - Il existe une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : - besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré - effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance		
11 - Il existe un sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : - syndrome de sevrage caractérisé à la substance - la substance (ou une substance proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.		

Cotation : attribuer 1 point en cas de réponse « oui ». Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items.

Score < 2 : Absence d'addiction  
Score de 2 à 3 : Addiction légère  
Score de 4 à 5 : Addiction modérée  
Score ≥ 6 : Addiction sévère



ADDICT Auvergne.fr  
Centre Addictovigilance Auvergne  
L'UFR de Santé de  
Lyon 1 Université de  
Lyon



## Annexe 22 : Principaux médicaments responsables d'un SP [97]

Classe pharmacologique	Médicament	Intensité du SP
<b>Anti-adrénergiques</b>		
Résérpine	Résérpine + diurétique thiazidique, Tensionorme® (arrêt de commercialisation)	+++
<b>Neuroleptiques classiques</b>		
Phénothiazines	Chlorpromazine, Largactil® ; lévopromazine, Nozinan® ; cyamémazine, Tercian®	++
Butyrophénonones	Halopéridol, Haldol® ; dropéridol, Droleptan® ; pipampérone, Dipiperon®	+++
Thioxanthènes	Flupentixol, Fluanxo® ; zuclopenthixol, Clopixol®	++
Benzamides	Amisulpride, Solian® ; sulpiride, Dogmatil® ; sultopride, Barnetil® ; tiapride, Tiaprida®	+
<b>Neuroleptiques de seconde génération</b>		
Diazépines et oxazépines	Clozapine, Leponex® ; olanzapine, Zyprexa®	0 à +
	Loxapine, Loxapac®	++
Benzoxazoles	Rispéridone, Risperidal®	+
<b>Neuroleptiques « cachés »</b>		
Anti-H1 (dérivés de la chlorpromazine)	Alimémazine, Théralène® ; prométhazine, Phenergan®	+ à +++
Anti-émétiques	Métoclopramide, Primperan® ; alizapride, Plitican® ; métopipazine, Vogalène® ; dompéridone, Motilium®	
Anti-vertigineux	Flunarizine, Sibelium®	
Prokinétique	Cisapride, Prepulsid®	
Traitement symptomatique de la ménopause	Véralipride, Agreal®	
0 = absent ; + = léger ; ++ = marqué ; +++ = très marqué.		

Classe pharmacologique	Médicament	Fréquence du SPI
Inhibiteurs calciques	Cinnarizine, Sureptil® ; flunarizine, Sibelium®	Nombreux cas
	Diltiazem, Tildiem® ; vérapamil, Isoptine® ; amlodipine, Amlor®	Cas isolés
Antidépresseurs sérotoninergiques	Fluoxétine, Prozac® ; paroxétine, Deroxat® ; sertraline, Zoloft®	Peu fréquents
Antidépresseurs imipraminiques	Amoxapine, Defanyl®	Cas isolés
Anti-épileptiques	Valproate, Depakine® ; phénytoïne, Dihydan®	Cas isolés
Normothymiques	Lithium	Cas isolés
Anti HTA	Méthylodopa, Aldomet® ; captopril, Lopril®	Cas isolés
Antiarythmiques	Amiodarone, Cordarone®	Cas isolés
<b>Cas Isolés, d'Imputabilité discutée</b>		
Cytostatiques	Vincristine + adriamycine, cytosine-arabinosine, 5 FU	
Cholinergiques	Tacrine, pyridostigmine	
Divers	Sulindac, phénézine, mépéridine, diéthylpropion, chlorphéniramine, xyloمتازoline, codéine, diphényhydramine, procaïne, ciclosporine, interféron-α, disulfirame	
HTA = hypertension artérielle ; 5 FU = fluorouracile.		

## Table des illustrations

Figure 1. Mauvaise prise en charge de la migraine [13] .....	13
Figure 2. Diagnostic des céphalées primaires [46] .....	16
Figure 3. Zone douloureuse lors de la migraine [3] .....	19
Figure 4. Les symptômes de la migraine [3]19	
Figure 5. Aura visuelle typique (Site internet de l'université de Saint-Luc de Bruxelles).....	21
Figure 6. Phosphènes [3].....	21
Figure 7. Les différentes phases de la migraine [1] .....	22
Figure 8. Propagation des modifications de l'activité neuronale et du débit sanguin lors d'une dépression corticale envahissante [14] .....	25
Figure 9. Système trigéminovasculaire [50].....	26
Figure 10. La convergence trigémino-cervicale [51] .....	27
Figure 11. Organisation du complexe sensitif du trijumeau et ses connexions. [48].	27
Figure 12. Régulation neuronale de la microcirculation [52].....	28
Figure 13. Physiopathologie de la migraine. (CSD : dépression corticale propagée ; TGG : ganglion trigéminal ; TGN : noyau caudal du tronc cérébral ; SSN : noyau salivaire supérieur ; SPG : ganglion sphéno-palatinal) [33] .....	28
Figure 14. Mécanisme de la crise migraineuse [10] .....	29
Figure 15. Mécanisme de la crise migraineuse [49] .....	29
Figure 16. Sites d'action potentiels des Triptans dans le système trigéminovasculaire [53] .....	30
Figure 17. Modèle d'agenda de la migraine [5].....	33
Figure 18. Schéma d'apparition des CCQ [19] .....	36
Figure 19. Mécanisme d'action des triptans .....	47
Figure 20. Mécanisme d'action des dérivés de l'ergot [17] .....	49
Figure 21. Stratégie thérapeutique dans le traitement de la crise migraineuse [24] .	51
Figure 22. Stratégie thérapeutique du traitement de fond de la migraine [24] .....	61
Figure 23. Schéma physiopathologie migraine.....	65
Figure 24. Anticorps ciblant le CGRP à l'étude dans le traitement de la migraine [35] .....	65
Figure 25. Les potentiels sites d'action des gepants [56] .....	67
Figure 26. Médicaments antagonistes du récepteur au CGRP.....	68
Figure 27. Trois principales composantes contribuant à l'effet d'un médicament [63] .....	77
Figure 28. Patient pour lequel une prescription d'AINS est envisagée [24] .....	80
Figure 29. Organigramme décisionnel pour le diagnostic clinique du syndrome sérotoninergique [96].....	88
Figure 30. Résumé des interactions avec les triptans [74] .....	91

## Table des tableaux

Tableau 1. Comparaison de la fréquence des crises entre l'étude Grim, publiée en 1992 et et Grim II, publiée en 2002. [5] .....	14
Tableau 2. Les signes d'alerte du diagnostic des céphalées [46] .....	17
Tableau 3. Estimation nationale des coûts directs de la migraine en 1990, en millions d'euros, d'après Michel, 1993 [5] .....	31
Tableau 4. Scores du SF-36 des migraineux et non-migraineux. ....	32
Tableau 5. Questionnaire HIT-6 sur l'impact des céphalées [18] .....	33
Tableau 6. Echelle HAD [18] .....	35
Tableau 7. Tableau comparatif des différents triptans [17] .....	44
Tableau 8. Comparaison de l'efficacité des différents triptans par rapport au sumatriptan 100 mg [107] .....	45
Tableau 9. Principales données pharmacocinétiques des différents triptans [29] ....	45
Tableau 10. Exemples de molécules à privilégier ou à éviter en fonction des situations .....	60
Tableau 11. Anciens médicaments, nouvelles approches pour la crise de migraine [35] .....	63
Tableau 12. Thérapeutiques émergentes dans la migraine aiguë [35] .....	64
Tableau 13. Les médicaments en relation avec le CGRP testés dans des essais de phase III pour le traitement de la migraine en 2017. [90] .....	64
Tableau 14. Récapitulatif des données sur les anticorps anti-CGRP [54] .....	66
Tableau 15. Les principaux substrats, inhibiteurs et inducteur des principaux cytochromes P450 [59] .....	75
Tableau 16. Pharmacocinétiques des Triptans [29] .....	85
Tableau 17. Potentiel d'interaction de l'élétriptan avec certains inhibiteurs du CYP 3A4 [110] .....	86
Tableau 18. Potentiel d'interaction du frovatriptan avec certains inhibiteurs du CYP 1A2 [110] .....	87
Tableau 19. Diagnostic différentiel d'un syndrome sérotoninergique [96] .....	88
Tableau 20. Potentiel d'interaction du propranolol et du métoprolol avec certains inhibiteurs du CYP 2D6 [110] .....	96
Tableau 21. Etudes complémentaires d'interactions pharmacocinétiques [24] .....	98
Tableau 22. Les différentes affinités de l'amitriptyline [29] .....	102
Tableau 23. Potentiel d'interaction pharmacocinétique de l'amitriptyline [110] .....	102
Tableau 24. Antimigraineux et cytochromes P450 .....	107

## Bibliographie

1. Dessy C. Université catholique de Louvain (page consultée le 14/10/2015). Migraine : de la pathophysiologie aux traitements, [pdf en ligne]. 2009-2010. <http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2009-2010/Dessy/migraine-2009-2010.pdf>
2. Tour de France de la migraine, Barège M. (page consultée le 08/06/15). La migraine : une maladie qui se traite, [pdf en ligne]. [http://www.medecine.ups-tlse.fr/du\\_diu/fichiers/geraud/tdf\\_mig\\_trait.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/fichiers/geraud/tdf_mig_trait.pdf)
3. Université catholique de Louvain (page consultée le 16/04/2015). Migraine ... Pharmacologie et Pharmacothérapie, [pdf en ligne]. 2006-2007. <http://www.farm.ucl.ac.be/cours-pharmacologie/2006-2007/Tulkens/migraine/migraine-NB.pdf>
4. Le jeune C. Céphalées et migraine. *Ann Oto-Lar Chir C-F*.2007;124:45-49.
5. HAS France. (page consultée le 16/04/2015). Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant: aspects cliniques et économiques, [en ligne]. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272212/fr/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-de-la-migraine-chez-l-adulte-et-chez-l-enfant-aspects-cliniques-et-economiques](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272212/fr/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-de-la-migraine-chez-l-adulte-et-chez-l-enfant-aspects-cliniques-et-economiques).
6. Ducros A. Migraine. *Neurologie*.2006;17-023-A-50.
7. Bousser MG. La migraine, dix années de progrès. *Ann Pharm fr*.2000;58:363-372.
8. Guegan-Massardier E, Lucas C. Migraine et risque vasculaire. *Rev neurol fr*.2013 avril 18;169:397-405.
9. Lantéri-Minet M. Migraine de l'adulte : diagnostic, évaluation et traitement. *Traité de Médecine Akos*.2011;5-1131.
10. La Migraine, connaissances descriptives, traitements et prévention. Paris: Les Editions INSERM ; 1998. Expertise collective ISBN 2-85598-734-2. Rapport établi à la demande de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*.2013;33(9):629–808.
12. Brossard C. La migraine : connaissances actuelles et rôle du pharmacien d'officine dans l'information du patient sur le risque d'abus médicamenteux [Thèse de

- Doctorat en Pharmacie]. Rouen : Faculté de médecine et pharmacie ; présentée le 13 mars 2015.
13. Donnet A. (page consultée le 28/07/15). Filière de soins des patients céphalalgiques. [pdf en ligne]. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/ppt/12\\_-\\_Anne\\_Donnet\\_Filiere\\_de\\_soins\\_des\\_patients\\_cephalalgiques.ppt](http://social-sante.gouv.fr/IMG/ppt/12_-_Anne_Donnet_Filiere_de_soins_des_patients_cephalalgiques.ppt).
  14. Kerrou A. Prise en charge d'une pathologie sous estimée : la migraine [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. Lille : Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques ; présentée le 23 mai 2014.
  15. Dousset V, Henry P, Michel P. Epidémiologie des céphalées. Rev Neurol fr. 2000;156 Suppl 4:S24-29.
  16. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden;Italy:World Health Organization;2011.
  17. La migraine. Le moniteur des pharmacies formation.2015 Mai 9;3079(2):1-16.
  18. Radat F, Lanteri-Minet M. Evaluation de la migraine. Rev praticien.2008 Mar 31;58:616-624.
  19. HAS France. (page consultée le 16/04/2015). CCQ (céphalées chroniques quotidiennes) : diagnostic, rôle de l'abus médicamenteux, prise en charge. [en ligne]. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272365/fr/ccq-cephalees-chroniques-quotidiennes-diagnostic-role-de-l-abus-medicamenteux-prise-en-charge](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272365/fr/ccq-cephalees-chroniques-quotidiennes-diagnostic-role-de-l-abus-medicamenteux-prise-en-charge)
  20. DRJSCS Ile-de-France. (page consultée le 22/06/2016). Questionnaire généraliste SF36 (qualité de vie), [pdf en ligne]. [http://ile-de-france.drjscs.gouv.fr/sites/ile-de-france.drjscs.gouv.fr/IMGpdf/qualite\\_de\\_vie\\_sf36.pdf](http://ile-de-france.drjscs.gouv.fr/sites/ile-de-france.drjscs.gouv.fr/IMGpdf/qualite_de_vie_sf36.pdf)
  21. Massiou H, Valette C. Qualité de vie des patients migraineux après traitement par naratriptan oral 2,5 mg. Presse med.2000 Déc 9;29(38):2087-2091.
  22. Mallet C, Barrière DA, Eschalièr A. Le paracétamol : un ancêtre plein d'avenir. THERAPIE.2012 Juillet-Août;67(4):277-281.
  23. Clère F, Pickering G, Mouly S, et al. Quoi de neuf docteur dans la douleur?. Douleurs.2016 Mai;17(1):1-15.
  24. VIDAL 2017, [en ligne]. <http://www.evidal.fr/home.html>

25. Lévesque H, Lafont O. L'aspirine à travers les siècles : rappel historique. Rev Méd Interne. 2000 Mar;21(1)Suppl1:S8-17.
26. Tanasescu S, Lévesque H, Thuillez C. Pharmacologie de l'aspirine. Rev Méd Interne.2000 Mar;21(1)Suppl1:S18-26.
27. Jacqz-Aigran E, Guillonnet M. Anti-inflammatoires. Encycl Méd Chir, Encyclopédie Pratique de Médecine.1998;8-1010:1-4.
28. Devivier P. Pharmacologie des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et pathologies ORL. Presse med.2001 Déc ;30(39,40):70-79.
29. Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique. Traité de chimie thérapeutique : Médicaments actifs sur le système nerveux central. EM inter.2011 Mai 1;7.
30. Massiou H. Traitement de la migraine : présent et avenir. Rev med interne.2010;31:399-402.
31. Tsetsou S ; Rossetti A-O ; Michel P ; et al. Nouveautés en médecine en 2014, Neurologie. Rev Med Suisse.2015;11:91-6.
32. Barone-Kaganas I. Migraine de l'adulte : physiopathologie, clinique, diagnostic et traitement. Forum Med Suisse.2006;6:668-673.
33. Sarrouilhe D ; Dejean C. La communication intercellulaire par l'intermédiaire des jonctions gap : un nouveau mécanisme dans la physiopathologie de la migraine avec aura. Applications thérapeutiques. Pathologie Biologie.2012;60:392-398.
34. Lévy-Chavagnat D. Traitement médicamenteux de la crise migraineuse : l'ère des triptans. Actualités pharmaceutique.2011 jan ;502:18-22.
35. Monteith T; Goads P. Acute Migraine Therapy: New Drugs and New Approaches. Neurology.2011;13:1-14.
36. Färkkilä M ; Diener H-C, Géraud G, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT<sub>1F</sub> receptor antagonist, for the acute treatment of migraine : a phase 2 randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. Lancet Neurol. 2012 mar 28;11:405-13.
37. Tfelt-Hansen PC, Olesen J. The 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan as a potential treatment of migraine attacks : a review of two placebo-controlled phase II trials. J Headache Pain.2012 Jun;13(4):271-5.

38. Tong G., Savant I., Jariwala N. et al. Phase I single and multiple dose study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of BMS-927711 in healthy subject. *J Headache Pain*.2013;14(Suppl 1):P118.
39. Muzin Quentin. Traitement neuropharmacologiques de la migraine [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. Université Claude Bernard, Lyon 1, Faculté de pharmacie ; présentée le 12 septembre 2016.
40. Holland PR, Akerman S, Andreou AP et al. Acid-sensing ion channel 1: A novel therapeutic target for migraine with aura. *Ann Neurol* 2012;72(4):559-63.
41. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*.2014 Nov;13(11):1100-7.
42. Bigal M ; Dodick D ; Rapoport A ; et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015 sept 30;14:1081-90.
43. Diener. H-C. CGRP as a new target in prevention and treatment of migraine. *Lancet neurology*.2014 nov;13:1065-1066.
44. Pradhan A, Smith M, Zyuzin J et al.  $\delta$ -Opioid receptor agonists inhibit migraine-related hyperalgesia, aversive state and cortical spreading depression in mice. *Br J Pharmacol*. 2014 mai;171(9):2375-2384.
45. Goadsby PJ1; Ferrari MD; Csanyi A; et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Study of the Cortical Spreading Depression Inhibiting Agent Tonabersat in Migraine Prophylaxis. *Cephalalgia*.2009 Jul;29(7):742-50.
46. Ollat H. La nouvelle classification des céphalées. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats*.2004;25:17-23.
47. Addict Auvergne. (page consultée 10/07/2017). Addiction à une substance : critères DSM-5. <http://www.addictauvergne.fr/echelle-addiction/dsm-5-addiction/>.
48. Dallel R, Villanueva L, Woda A, et al. Neurobiologie de la douleur trigéminal. *Neurosciences*. 2003;19(5):567-574.
49. Societe de recherche sur les migraines et cepheales. (page consultée le 11/07/2017). Migraine : généralités.<http://www.srmcf.com/physiopathologie>.

50. Iknowledge. (page consultée le 11/07/2017). Migraine and Other Primary Headache Disorders. <https://clinicalgate.com/migraine-and-other-primary-headache-disorders/>.
51. Piovesan EJ1, Kowacs PA, Oshinsky ML. Convergence of cervical and trigeminal sensory afferents. *Curr Pain Headache Rep.* 2003 Oct;7(5):377-83.
52. E. Hamel. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol.* 2006 Mar 1;100(3):1059-1064.
53. Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. MIGRAINE – CURRENT UNDERSTANDING AND TREATMENT. *New England journal of medicine.*2002;364(4):257-270.
54. Univadis. (page consultée le 24/07/2017). Migraine : la promesse des anticorps monoclonaux.<https://www.univadis.fr/viewarticle/migraine-la-promesse-des-anticorps-monoclonaux-531095>.
55. Biohaven pharmaceuticals. (page consultée le 03/08/2017). Rimegepant.<http://biohavenpharma.com/rimegepant-for-acute-treatment-of-migraine/>.
56. UNITED STATES SECURITIES AND EXCHANGE COMMISSION. (page consultée le 03/08/2017). Biohaven Pharmaceutical Holding Company Ltd.<https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1689813/000104746917002426/a2231694zs-1.htm>.
57. Veyriac E, Pilon S, et Attar P, éditeurs. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses comprendre et décider. 2017 ed. La revue Prescrire ; 2017 mar. (Suppl).
58. Toussaint B, Aguilar J, Chirac P et al, éditeurs. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. 2011 ed. La revue Prescrire ; 2001 (Hors série).
59. ANSM. (page consultée le 31/05/2018). Dossier interactions médicamenteuses, [en ligne].[http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0). (mise à jour mars 2018).
60. Clement Jerdi M, Desmeules J, Dayer P. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger. *Rev Med Suisse [en ligne].* 2004, Vol 0, n°23776, [consultée le 09/09/2017]. Disponibilité sur internet : <<https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23776>>



61. Mégarbane B, Baud F. Intoxications aiguës médicamenteuses. Encycl Méd Chir. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-001-G-10, 2002,1-31.
62. Fromenty B. Mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse. EMC - Hépatologie 2017;12(3):1-12 [Article 7-015-M-40].
63. SCHEEN A.J. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : de la théorie à la pratique. Rev Med Liege.2006;61(5-6):471-482.
64. Lévy P, Fanello S, Pivette J et al. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et risques iatrogènes potentiels : analyse des données de l'Assurance maladie. Rev Med Ass Maladie. 2005 avr-juin;36(2):153-161.
65. ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens. 2013 juil.
66. Ferrari A, Tiraferri I, Neri L •, et al. Why pharmacokinetic differences among oral triptans have little clinical importance : a comment. J Headache Pain. 2010 sept 29;12:5-12.
67. Ferrari A, Sternieri E, Ferraris E, et al. Emerging problems in the pharmacology of migraine: interactions between triptans and drugs for prophylaxis. Pharmacological Research. 2003 mar 10;48:1-9.
68. Dara Jamieson MD. The safety of triptans in the treatment of patients with migraine. The American Journal of Medicine. 2002 Fev 1;112(2):135-140.
69. Mick G, Giraud P, Valade D. Comment j'utilise les triptans. Douleurs. 2000;1(1):25-31.
70. Tardieur S, Blin O, Pradel V, et al. Pharmacovigilance et triptans : comment minimiser en pratique le risque de survenue d'effets indésirables lors de la prise d'un triptan ?. Douleurs.2004 ;5(6):313-317.
71. Spreux-Varoquaux O. Le syndrome ou toxidrome sérotoninergique : étiologies, signes cliniques centraux et périphériques. L'information psychiatrique. 2013 Dec ;89(10):819-834.
72. Shapiro R, MD, Tepper S. The Serotonin Syndrome, Triptans, and the Potential for Drug–Drug Interactions. Headache 2007;47:266-269.
73. Montastruc J.L, Bagheri H, Senard J.M. Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses. La Lettre du Pharmacologue. 2000 sept;14(7):164-168.

74. Rolan P.E. Drug Interactions with Triptans Which are Clinically Significant?. CNS Drugs.2012 sept 25.26:949-957.
75. Rapoport A.M, Tepper S.J, Sheftell F.D et al. Which triptan for which patient?. Neurol Sci. 2006;27:S123-S129.
76. AFSSAPS. Commission nationale de pharmacovigilance : compte rendu de la reunion du mardi 22 novembre 2011. 2012 jan 24;Saint-Denis;p11-38.
77. ANSM. Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé N°7, Compte-rendu de réunion du 28 janvier 2014 ;p7-11.
78. ANSM. Communication aux professionnels de santé concernant les restrictions d'indications des médicaments par voie orale contenant : dihydroergotamine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine-caféine, nicergoline. Informations sécurité patients, Lettre aux professionnels de Santé.2013 sept;p1-2.
79. Eadie M.J. Clinically Significant Drug Interactions with Agents Specific For Migraine Attacks. CNS Drugs.2001;15(2):105-118.
80. Pillon François. Le syndrome malin des neuroleptiques. Actualités pharmaceutiques.2016 fev;55(553):48-49.
81. Senard JM, Berreni A, Atkinson C. Antimigraineux. In : Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT), Collège national de pharmacologie médicale (CNPM). Pharmacologie cardio-vasculaire et respiratoire. Elsevier Masson.2016 sept ;p143-151.
82. Payen C, Patat A-M, Pulce C et al. Intoxication aiguë par oxétorone. In : Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Thérapie. Elsevier Masson.2006 Nov-Dec ;61(6):548-550.
83. Bouvenot G. Comment prévenir le risque thérapeutique médicamenteux. Rev Méd Interne.2001;22:1237-43.
84. Abbara C, Lelièvre B, Bourneau-Martin D et al. Interactions médicamenteuses en pratique quotidienne. EMC - AKOS (Traité de Médecine).2013;9(1):1-5.
85. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology.2013;80:871.

86. Todd M.Connera, Vahagn C.Nikolian, Patrick E.Georgoff et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of disposition and drug-drug interactions for valproic acid and divalproex. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*.2018 janv;111:465-481.
87. Patsalos P.N, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy : general features and interactions between antiepileptic drugs. *THE LANCET Neurology*.2003 jun;2(6):347-356.
88. Patsalos P.N, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy : general features and interactions between antiepileptic drugs. *THE LANCET Neurology*.2003 august;2(8):473-481.
89. Blaise F.D, Bourgeois M.D. Pharmacologic Interactions between Valproate and Other Drugs. *The American Journal of Medicine*.1988 jan 25; 84 (suppl 1A):29-33.
90. Nanau R.M, Neuman M.G. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clinical Biochemistry*.2013;46(15):1323-1338.
91. Edvinsson L. Headache advances in 2017: a new horizon in migraine therapy. *The Lancet neurology*.2018 jan;17:5-6.
92. Valade D. Migraine.EMC Neurologie.2015 oct ;12(4):1-12.
93. Brandes J.L, MD. Practical Use of Topiramate for Migraine Prevention. *Headache*.2005;45[Suppl 1]:S66-S73.
94. Bialer M, Doose DR, Murthy B, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet*.2004;43(12):763-780.
95. Manitpisitkul P, Curtin C.R, Shalayda K,et al. Pharmacokinetic interactions between topiramate and pioglitazone and metformin. *Epilepsy Research*.2014 aug 30;108(9):1519-1532.
96. Bédry R, Sudre E. Le syndrome sérotoninergique. *Le praticien en anesthésie réanimaion*.2009 aout;13:278-282.
97. Nguyen N, Pradel V, Micallef J, et al. Les syndromes parkinsoniens médicamenteux Drug-Induced Parkinsonism. *Thérapie*. 2004 Jan-Fév;59(1):105-112.
98. Peroutka SJ. Antimigraine drug interactions with serotonin receptor subtypes in human brain. *Ann Neurol* 1988;23:500-504.

99. Lafay-Chebassier C, Chavant F, Favrelière S, et al. Drug-induced Depression: a Case/Non Case Study in the French Pharmacovigilance Database. *Thérapie* 2015 Septembre-Octobre;70(5):425-432.
100. EMC. (page consultée le 19/03/18).[en ligne] [www.medicines.org.uk/emc](http://www.medicines.org.uk/emc).
101. Frishman W H. Beta-adrenergic receptor blockers. Adverse effects and drug interactions. *Hypertension* .1988 mar;11(3 Suppl 2):S21-29.
102. Mcdevitt D G. Comparison of pharmacokinetic properties of beta-adrenoceptor blocking drugs. *European Heart Journal*. 1987; 8(Supplement M):9-14.
103. Bachmakov I, Glaeser H, Endress B. Interaction of beta-blockers with the renal uptake transporter OCT2. *Diabetes, Obesity and Metabolism*.2009;11:1080-1083.
104. Gélisse P, Matignon E, Genton P. Interactions entre médicaments antiépileptiques et anti-infectieux (antibiotiques, antiviraux, antiparasitaires et antifongiques). *Épilepsies*.2010;22(2):143-50.
105. Costemale-Lacoste J.F, Gaillard R, Lôo H. Modalités d'utilisation des antidépresseurs. *EMC Psychiatrie*.2015 janv;12(1):1-15.
106. RICARD C, MARTIN K, TOURNIER M et al. Troubles cognitifs, syndrome extrapyramidal et hyperammoniémie sous traitement thymorégulateur par divalproate de sodium : à propos d'un cas. *L'Encéphale*. 2005;31(1):98-101.
107. Lucas C. Etat des lieux de l'utilisation des triptans en France. *Douleurs*. 2004 ;5(3) :144-148.
108. Le Jeune C. Les triptans : lequel, pour quel patient ?*Médecine thérapeutique*.2003 nov-déc;9(4):163-168.
109. Membe S, McGahan L, Cimon K, et al. Les triptans dans la crise aiguë de migraine : comparaison de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité [Rapport technologique no 76]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.
110. GENOPHAR II. (page consultée le 10/05/2018). DDI-Predictor, [en ligne]. <https://www.ddi-predictor.org/>
- 111.Pfizer (2015). Les essentiels sur la migraine [brochure]. Editeur inconnu, 8p.
112. MNH (2011 déc). Tout savoir sur la migraine [dépliant]. Editeur inconnu, 2p.

113. Afssaps (2008 juil). Médicaments en accès direct [dépliant]. Parimage, 2p.

114. Lantéri-Minet Michel. Utilisation clinique des triptans dans la prise en charge de la migraine. CNS Drugs 2006; 20 Spec. Issue 1: 12–23.

#### Illustrations brochure :

115. Cherry for Life Science. (consultée le 14/05/18). migraine.fr, [en ligne]. [www.migraine.fr](http://www.migraine.fr)

116. Atlas spinal care. (consultée le 14/05/18). What are Common Causes of Hemiplegic Migraines?, [en ligne]. <http://www.atlasspinalcare.com/what-are-common-causes-of-hemiplegic-migraines/>

117. Doctissimo. (page consultée le 14/05/18). 10 astuces pour ne pas perdre la tête, [en ligne] [http://www.doctissimo.fr/html/sante/mag\\_2000/mag0922/dossier/sa\\_2366\\_migraine\\_conseils.htm](http://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2000/mag0922/dossier/sa_2366_migraine_conseils.htm)

118. gettyimages. (page consultée le 14/05/18)[en ligne]. <https://www.gettyimages.fr/detail/illustration/illustration-about-migraine-triggers-illustration-libre-de-droits/85183348>

119. Le monde de nadoo. (consultée le 14/05/18). Migraine... [en ligne]. <http://www.lemondedenadoo.com/migraine/>

120. Neupré pharmacies de garde (page consultée le 14/05/18)[en ligne]. [http://pharmacies233.rssing.com/chan-42954370/all\\_p4.html](http://pharmacies233.rssing.com/chan-42954370/all_p4.html)

121. 123RF (page consultée le 14/05/18)[en ligne]. [https://fr.123rf.com/photo\\_36908334\\_funny-giraffe-m%C3%A9decin-de-bande-dessin%C3%A9-sur-fond-blanc.html](https://fr.123rf.com/photo_36908334_funny-giraffe-m%C3%A9decin-de-bande-dessin%C3%A9-sur-fond-blanc.html)

122. Ordre national des pharmaciens. (page consultée le 14/05/18). La lettre de l'ordre national des pharmaciens, [en ligne]. <http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-59/Toujours-pas-d-autorisation-pour-realiser-les-frottis-de-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus>

123. Clipartlogo (page consultée le 14/05/18)[en ligne]. <https://fr.clipartlogo.com/istock/cartoon-doctor-with-drugstore-sign-1540608.html>

124. Depositphotos (page consultée le 14/05/18)[en ligne]. <https://fr.depositphotos.com/20415701/stock-illustration-cartoon-internet.html>

125. Shutterstock (page consultée le 14/05/18)[en ligne].  
<https://www.shutterstock.com/image-vector/human-disease-illness-sickness-symptom-syndrome-169678325>
126. Pharmacie Kibler (page consultée le 14/05/18). Pharmacie Kibler,[en ligne].  
<https://pharmaciekibler.pharminfo.fr/>
127. Journée mondiale. (page consultée le 14/05/18). Journée mondiale de la santé mentale, [en ligne]. <http://www.journee-mondiale.com/14/journee-mondiale-de-la-sante-mentale.htm>
128. Biogaran. (page consultée le 14/05/18). Automédication : Biogaran lance une nouvelle animation sur sa page Facebook, [en ligne].  
<http://www.biogaran.fr/presse/automedication-biogaran-animation-facebook/>
129. 123RF. (page consultée le 14/05/18). Banque d'images - Trousse de premiers soins avec les médicaments et les pilules, [en ligne].  
[https://fr.123rf.com/photo\\_24590714\\_trousse-de-premiers-soins-avec-les-m%C3%A9dicaments-et-les-pilules-eps10-illustration-vectorielle-isol%C3%A9-sur-f.html](https://fr.123rf.com/photo_24590714_trousse-de-premiers-soins-avec-les-m%C3%A9dicaments-et-les-pilules-eps10-illustration-vectorielle-isol%C3%A9-sur-f.html)
130. Team Ellenbogen (page consultée le 14/05/18). QUESTIONS TO ASK YOUR SELLER AGENT, [en ligne]. <http://www.rethinkrealestatenj.com/questions-to-ask-your-realtor/>
131. fr.clipProject.info. (page consultée le 14/05/18) Médicaments clip art gratuit – Médecine dessin, [en ligne]. <http://www.fr.clipproject.info/clip-art-gratuit/medecine-images-cliparts/m%C3%A9dicaments-clip-art-gratuit-m%C3%A9decine-dessin-6051.html>
132. ActuRatons.fr. (page consultée le 14/05/18). Santé : les médecins en grève..., [en ligne]. <http://acturatons.blogspot.fr/2015/01/sante-les-medecins-en-greve.html>
133. Overblog. (page consultée le 14/05/18). Humour du jour, [en ligne].  
<http://chezdom.over-blog.com/article-lundi-10-mai-2010-49083058.html>

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2017/2018

**Nom : GAMBIER**  
**Prénom : Céline**

**Titre de la thèse : Entre interactions médicamenteuses et prise en charge de la migraine : comment faire le tri ?**

**Mots-clés : Migraine, Interaction médicamenteuse, Iatrogénie, Thérapeutique, Effets indésirables**

---

**Résumé :** La migraine est une maladie handicapante, elle a même été classée au dix-neuvième rang des maladies invalidantes par l'OMS. Environ huit millions de français seraient concernés par cette pathologie. Une prise en charge adaptée est donc un enjeu majeur de santé publique. Elle passe dans un premier temps par son diagnostic. Même s'il est facile à établir, 30 à 45% des personnes touchées méconnaissent leur statut de migraineux. Par la suite, un traitement symptomatique est instauré selon le profil du patient (type de crises de migraine, comorbidités et traitements administrés). Les traitements de crise seront prescrits dans un premier temps, puis des traitements de fond pourront être recommandés lors de crises très sévères ou fréquentes. L'absence de consultation peut entraîner des risques iatrogènes liés à une prise médicamenteuse inadaptée par de l'automédication. Le pharmacien aura donc une place prépondérante dans le traitement des migraines par ses conseils, son analyse des interactions médicamenteuses par exemple dans le cadre d'une délivrance d'ordonnance ou d'une demande spontanée d'un patient. Il est aussi capable de détecter de potentiels migraineux et les réorienter vers un médecin. En somme, une bonne prise en charge passe par une collaboration entre le médecin et le pharmacien afin de soulager les migraines du patient sans induire de risques pour sa santé. Ainsi, le but de cette thèse est de permettre au pharmacien de gérer les interactions médicamenteuses et la prise en charge du migraineux lors de sa pratique officinale.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mr DINE Thierry, Professeur de pharmacie clinique à la Faculté de Lille 2, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier à Loos-Haubourdin.

**Assesseur :** Mr FRIMAT Bruno, Maître de conférences associé en pharmacie clinique, Faculté de Lille 2, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier à Lens.

**Membre extérieur :** Mme PANDIT Isabelle, Pharmacien titulaire à Denain.