

Traitements médicamenteux prophylactiques de la migraine : état des lieux

G Demarquay, Lyon

Traitements prophylactiques de la migraine: état des lieux

- **Mise en place d'un traitement prophylactique discutée**

- en cas de crises fréquentes
- crises à l'origine d'un handicap familial, social, professionnel
- prise de 8 jours/mois de ttt de crise : risque d'abus médicamenteux

- **Choix entre de nombreuses molécules, classes thérapeutiques hétérogènes**



Traitements prophylactiques de la migraine : données de la littérature

Anti-hypertenseurs

Anti-dépresseurs

Anti-épileptiques

Anti sérotoninergiques

Autres

Béta-bloquants : les études dans la migraine

- Découverte fortuite d'un possible rôle anti-migraineux au cours d'une étude sur la prévention de l'angor par le propranolol (Rabin, 1966)
- **37 études contrôlées randomisées** dans migraine sans aura
 - 2019 sujets, durée moyenne 11 semaines
 - molécules testées
 - propranolol (n=19), métoprolol (n=4), timolol (n=4), aténolol (n=3),
 - pindolol (n=2), acébutolol (n=1), bisoprolol (n=1), oxprenolol (n=1)
 - alprénolol (n=1),

Béta-bloquants : résultats des études

- **Efficacité > placebo** pour
 - aténolol, métoprolol, propranolol, timolol

- **Réduction de la fréquence des crises > 50% : Propranolol**

- **Recommandations françaises** (Lantéri-Minet al al., 2013)
 - En première intention
 - métoprolol (Seloken ®) 100- 200 mg (AMM)
 - propranolol (Avlocardyl ®) 40-240 (AMM)

Béta-bloquants : contre-indications, effets indésirables

➤ **Contre-indications**

- BAV 2^{ième} 3^{ième} degré non appareillé, bloc sino-auriculaire, bradycardie sinusale
- Asthme et BPCO sévère
- ATCD de réaction anaphylactique

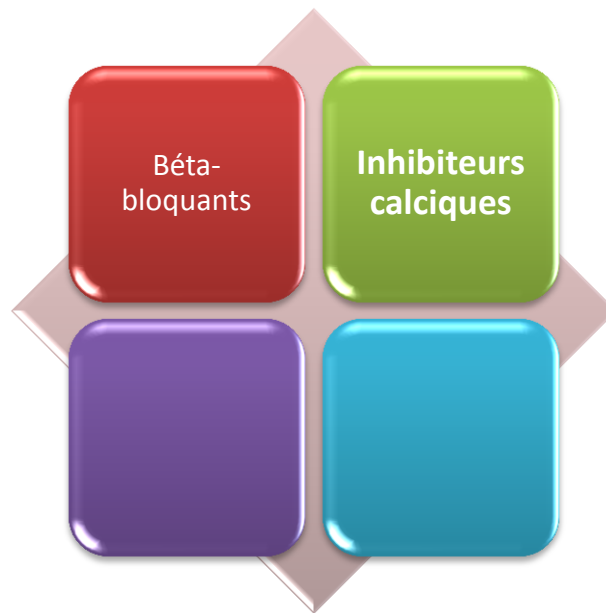
➤ **Précautions d'emploi**

- Artériopathies périphériques sévères, syndrome de Raynaud
- Diabète

➤ **Effets indésirables**

- asthénie, prise de poids, impuissance, insomnie (liste non exhaustive)

Migraine et anti-hypertenseurs



Inhibiteurs calciques: les études dans la migraine

Inhibiteurs Ca⁺⁺ anti-hypertenseurs

- 11 études contrôlées, 878 participants
- Durée moyenne des études 11 semaines
- Molécules testées:
nimodipine (n=5), vérapamil (n=2), nifédipine (n=2), nicardipine (n=1), cyclandelate (n=1)

➡ **Absence** de supériorité des inhibiteurs calciques vs placebo

Flunarizine (Sibélium®)

- Ca⁺⁺ bloquant sans influence sur TA
- Propriétés antihistaminiques, antidopaminergiques, anticholinergiques (Vidal)
- 7 études dans migraine épisodique, 332 participants, durée moyenne 12.5 sem

➡ **Flunarizine > placebo** à 8 et 12 semaines, mais pas à 4 semaines

NB: « état d'équilibre des concentrations plasmatiques en 5-6 semaines » (Vidal)

Flunarizine : contre-indications, effets secondaires

- **AMM migraine**

- **Contre-indication**

Syndrome dépressif, syndrome extrapyramidal

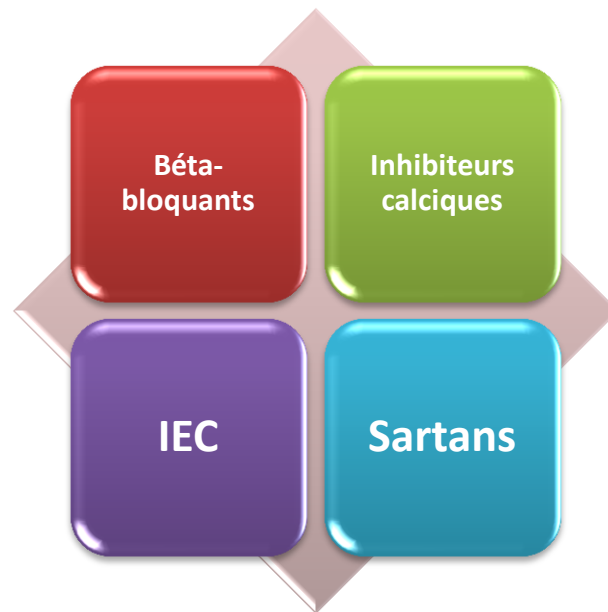
- **Effets indésirables**

Somnolence, prise de poids, syndrome extrapyramidal, dépression

ANSM 2015: *«Si une dépression, des symptômes extrapyramidaux ou un autre effet indésirable grave apparaissent, le traitement devra être arrêté »*

- **Ne pas dépasser 6 mois de prescription**

Anti-hypertenseurs et migraine



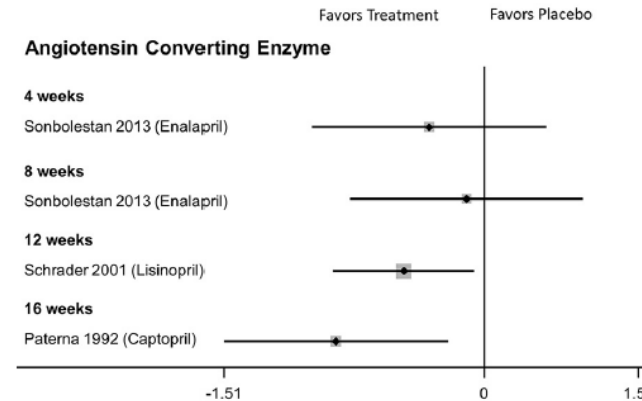
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Inhibiteurs de l'Angiotensine 2 (les sartans)

IEC

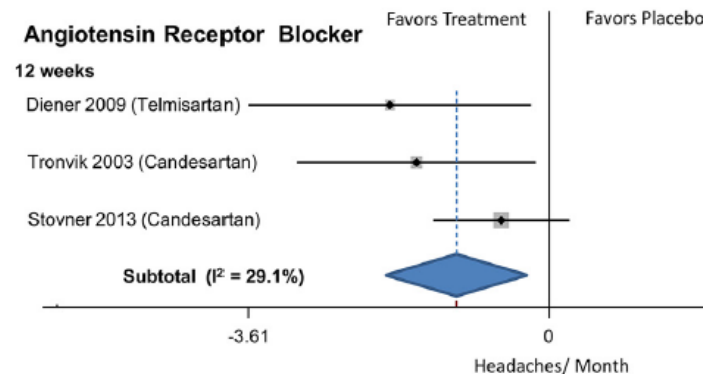
énalapril (Rénitec®), lisinopril (Zestril®)
captopril (Lopril®)

- efficacité lisinopril à 12 semaines
captopril à 16 semaines
- absence d'efficacité de l'énalapril



Sartans

candesartan (Atacand®, Kenzen®)
telmisartan (Micardis®)



IEC/Sartans : contre-indications, effets secondaires

- **Hors AMM migraine**
- **Contre-indications**
 - ATCD œdème (IEC)
 - **Grossesse +++**
 - **contre-indiqués aux 2^{ième} et 3^{ième} trimestre**
 - **déconseillés au 1^{ier} trimestre** faute de données cliniques suffisante
- **Effets indésirables**
 - œdème de Quincke, éruption, prurit, céphalée
 - Toux (IEC) (accumulation de bradykinine)
 - troubles métaboliques (hyponatrémie, hyperkaliémie)

Traitements prophylactiques de la migraine : données de la littérature

Anti-hypertenseurs

Anti-dépresseurs

Anti-épileptiques

Anti sérotoninergiques

Autres

Tricycliques : les études dans la migraine

- Proposés dans la prophylaxie anti-migraineuse depuis années 60 (Lance et Curran. Lancet 1964)

- 8 études contrôlées dans migraine sans aura
 - 1570 participants,
 - Durée moyenne 10 semaines (4–24)
 - **Molécules étudiées**
amitriptyline (Laroxyl[®], Elavil[®]) (n = 5), clomipramine (Anafranil[®]) (n = 2),
doxépine (Quitaxon[®]) (n = 1), opipramol (n = 1)

Tricycliques : les résultats des études

- **Efficacité > placebo** pour amitriptyline, clomipramine et doxépine

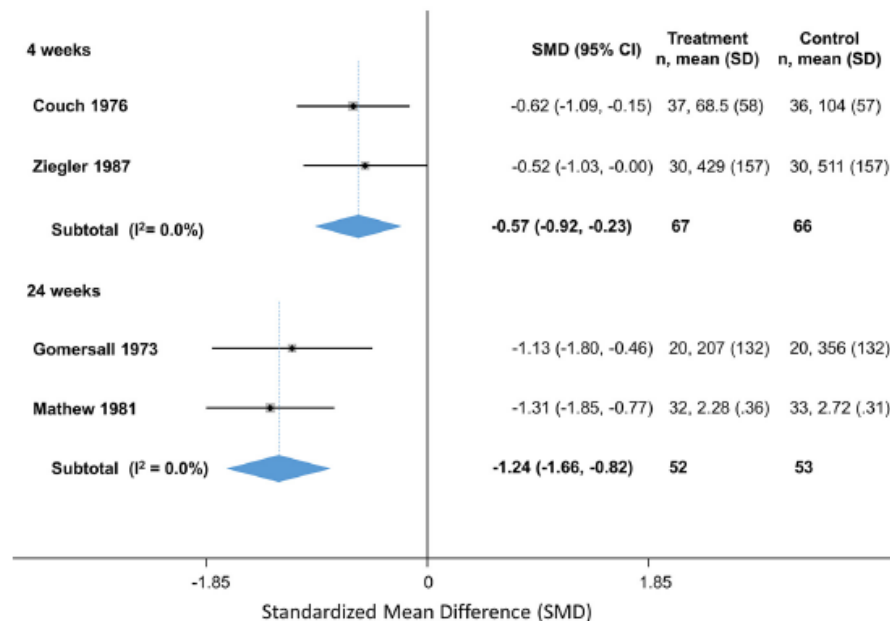


Fig 12. Amitriptyline compared to placebo for migraine headaches.

doi:10.1371/journal.pone.0130733.g012

- Réduction de la fréquence des céphalées de + de 50% pour amitriptyline

Tricycliques : en pratique

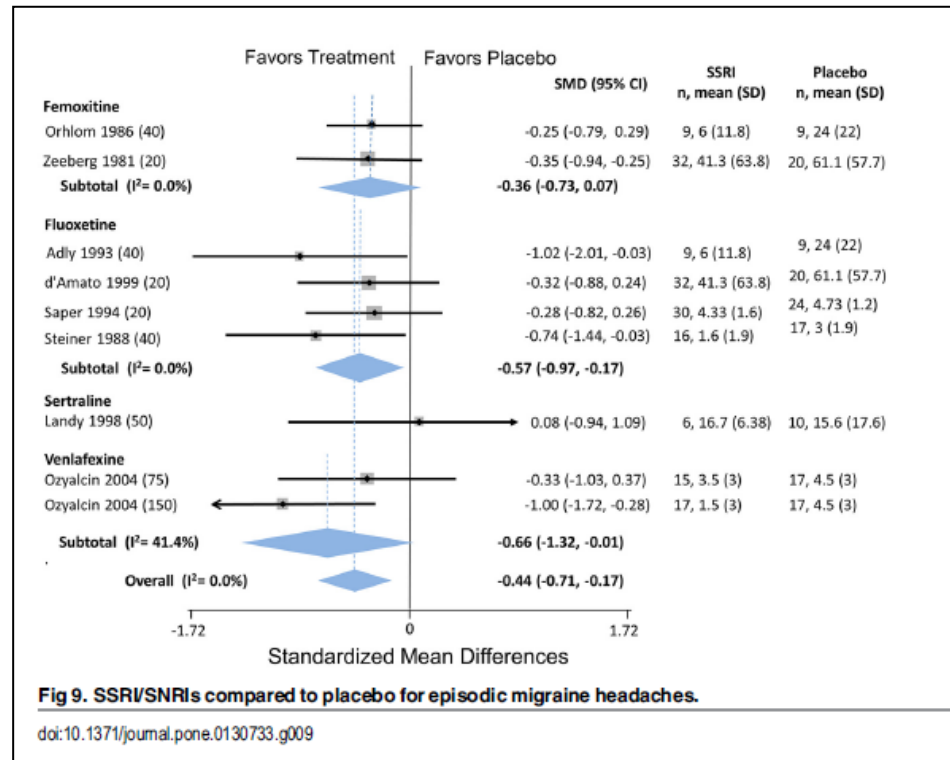
- **Hors AMM** migraine
- **Recommandations françaises** (Lantéri-Minet et al., 2013)
 - Amitriptyline : 20 à 50 mg/jour
- **Contre-indications** (Vidal)
 - risque connu de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques
 - infarctus du myocarde récent
- **Effets indésirables** (Vidal)
 - somnolence, prise de poids,
 - effets anticholinergiques: sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, sueurs, rétention urinaire
 - hypotension orthostatique, impuissance
 - troubles de la conduction ou du rythme (doses élevées)
 - hépatites cytolytiques ou cholestatiques exceptionnelles, hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie (liste non exhaustive)

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) / Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNA)

- Les études dans la migraine sans aura
 - 7 études contrôlées dans migraine sans aura
 - 335 participants
 - Durée moyenne 12 semaines
 - Molécules testées :
 - fluoxétine (Prozac®) n = 4
 - sertraline (Zoloft®) n = 1
 - fémoxitine, n = 1
 - venlaxafine (Effexor®), n = 1

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS)

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNA)



- Fluoxétine > placebo à 12 semaines
- Venlafaxine > placebo à 8 semaines
- Femoxetine, sertraline : absence de supériorité vs placebo

IRS/ IRSNA : contre-indications, effets indésirables

- Hors AMM migraine
- **Effets indésirables**
 - nausées, sécheresse buccale
 - Sueurs
 - somnolence, syndrome confusionnel, sensations vertigineuses
 - Exacerbations anxiété
 - syndrome des jambes sans repos,
 - Troubles sexuels
 - hyponatrémie par SIADH (liste non exhaustive)

Traitements prophylactiques de la migraine : données de la littérature

Anti-hypertenseurs

Anti-dépresseurs

Anti-épileptiques

Anti sérotoninergiques

Autres

Topiramate

12 études contrôlées, posologies 50, 100 et 200 mg

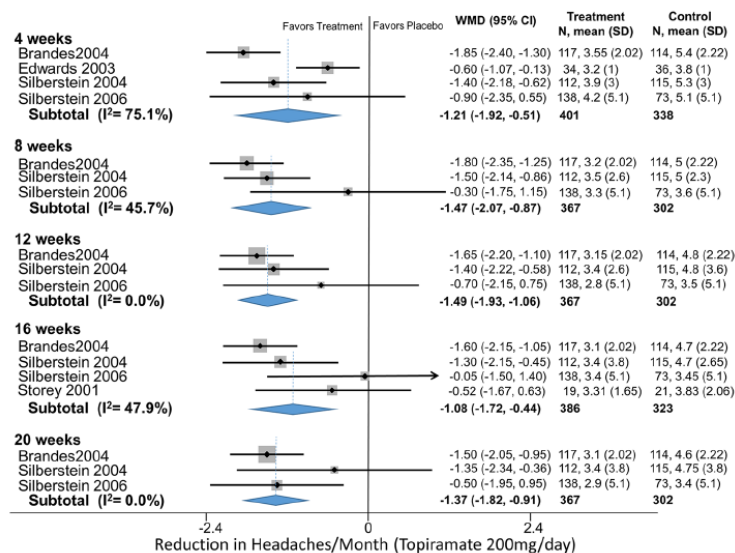


Fig 4. Topiramate compared to placebo for episodic migraine headaches.

➤ Efficacité TPM> placebo de 4 à 24 semaines, pour chaque posologie

Topiramate

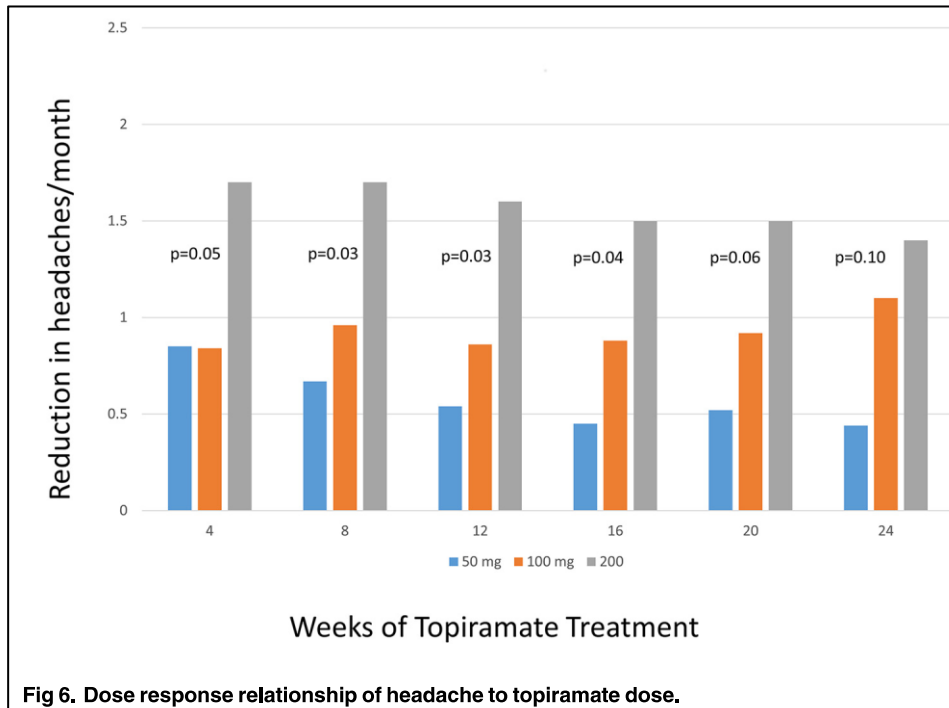


Fig 6. Dose response relationship of headache to topiramate dose.

- Efficacité 200 mg > 100 mg > 50 mg
- Réduction de + 50% des crises de migraine dans 8 études

Topiramate

➤ AMM migraine

➤ Contre-indications

- En tant que « *traitement prophylactique de la migraine chez la femme **enceinte** ou chez la femme **en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive hautement efficace*** » ++++ (Vidal, ANSM Oct 2016)

Contraception orale : pas d'interaction jusqu'à 200mg/j

➤ Précautions d'emploi (Vidal)

- Troubles de l'humeur/dépression /idées suicidaires
- Néphrolithiases (liste non exhaustive)

➤ Effets indésirables

- paresthésies, perte de poids, tb cognitifs, dépression, risque de lithiase urinaire (non exhaustif)
- effets indésirables + fréquents chez patients migraineux qu'épileptiques (Romoli in press)

Valproate

- Six études contrôlées
- Posologies : de 500 à 1500 mg

- Résultats
 - **Efficacité Valproate > placebo** à 4, 8 et 12 semaines
 - Réduction de + de 50% de la fréquence des céphalées (5 études)
 - Pas de preuve de supériorité de fortes posologies vs + faibles posologie

Valproate

- Hors AMM pour migraine
- Contre indications
 - Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
 - Porphyrurie hépatique.
 - Troubles connus du cycle de l'urée
 - **Femmes en âge de procréer +++++, grossesse +++++**
- Effets secondaires
 - prise de poids, chute de cheveux, somnolence, tb attentionnels, tremblements
 - hépatopathie (non exhaustif)

Traitements prophylactiques de la migraine : données de la littérature

Anti-hypertenseurs

Anti-dépresseurs

Anti-épileptiques

Anti sérotoninergiques

Autres

Pizotifene (Sanmigran®)

- Antagoniste de la sérotonine, faible activité anticholinergique, antihistaminique
- 9 études contrôlées vs placebo
 - 600 participants ;
 - durée moyenne: 8 semaines (4–12).
- Pizotifen > placebo

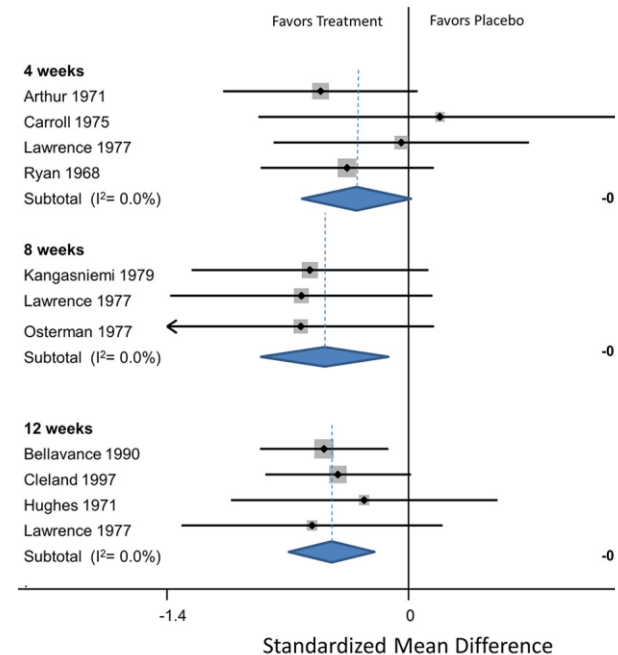


Fig 10. Pizotifen compared to placebo for episodic migraine |

Pizotifene

- **AMM migraine**

- **Précautions d'emploi**

 - Glaucome à angle fermé

 - Hypertrophie prostate (risque rétention urinaire)

- **Effets indésirables**

 - Prise de poids

 - Asthénie, Somnolence

 - Dépression

 - Nausées/sécheresse bouche

Antagonistes sérotoninergiques non spécifiques

➤ **Oxétorone (Nocertone[®])**

- Antagoniste de la sérotonine, également propriétés antagoniste de la dopamine et antihistaminique H1 (Vidal)
- Manque d'études +++

- **AMM migraine**

- **Contre-indications**

- Antécédents d'hypersensibilité à l'oxétorone ou à l'un des constituants du médicament.

- **Effets indésirables**

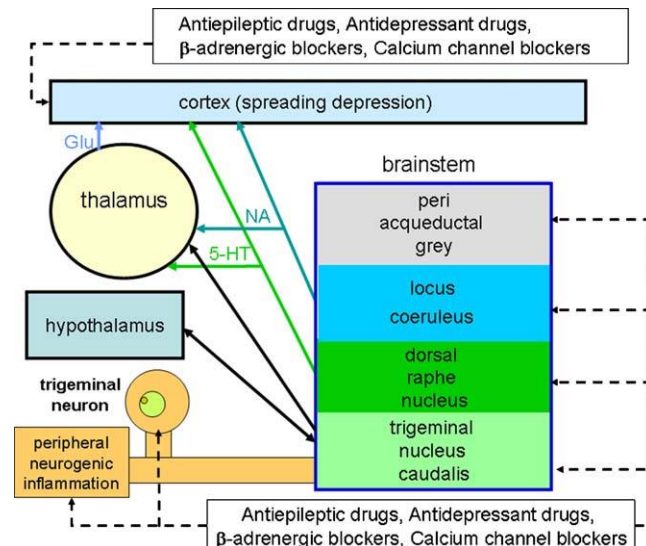
- somnolence
- diarrhées

Les autres ?

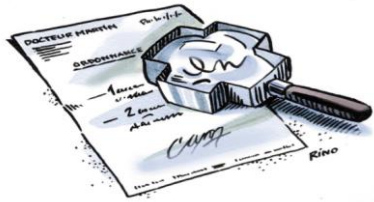
- **Rappel retrait** : DHE (Séglor[®], DHE[®]), Indoramine (Vidora[®]), méthysergide (Désernil[®])
- Toxine botulinique : non validée en France
- Mélatonine ?
- Statines Vitamine D?
- Ac anti-CGRP

Traitements prophylactiques de la migraine sans aura : Mécanismes physiopathologiques ?

Efficacité anti-migraineuse découverte fortuite , empirique
Molécules anciennes; familles thérapeutiques distinctes



Mise en place d'un traitement prophylactique

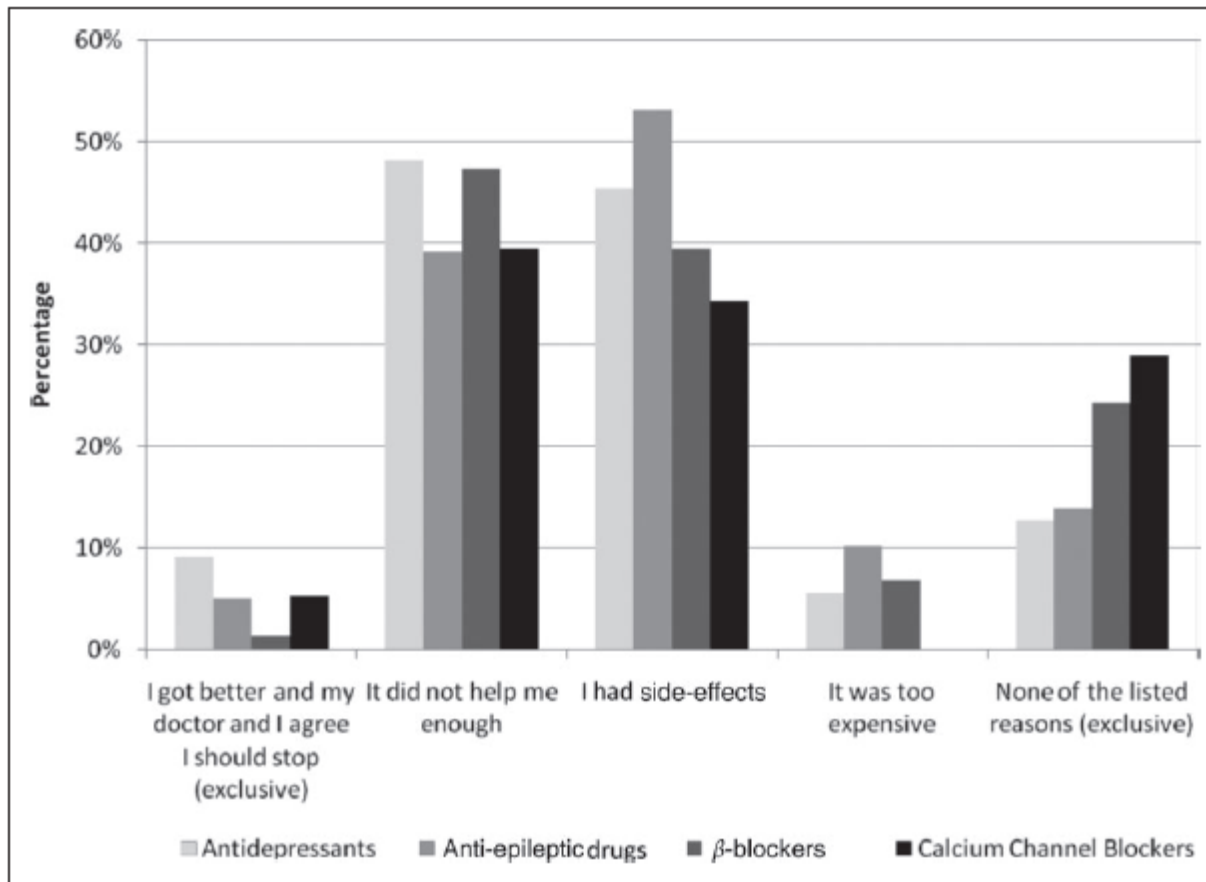


➤ **Choix de la molécule orienté par :**

- Données de la littérature : efficacité/profil de tolérance
- Patient : ATCD/comorbidités/ projet de grossesse

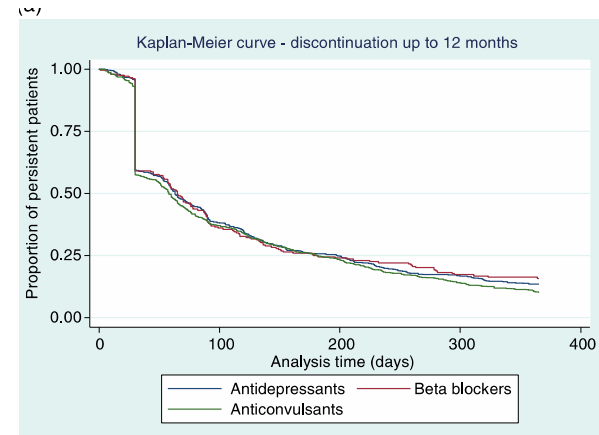
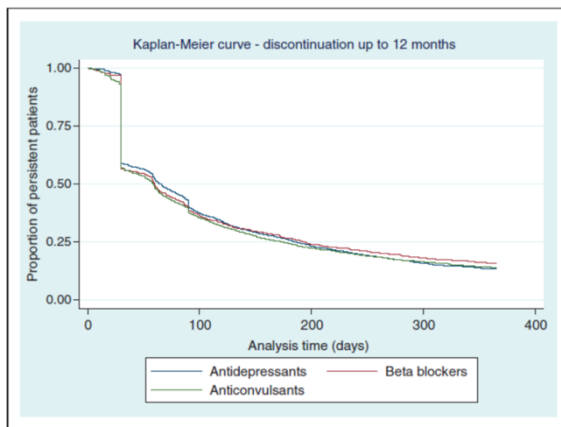
➤ **Evaluer l'attente du patient? Perception vis à vis de la maladie et des traitements médicamenteux ?**

Raisons d'arrêt d'un traitement prophylactique



Mais...

- Migraine chronique
 - 8707 patients migraineux
 - Evaluation de l'adhérence au traitement prophylactique anti-migraineux
 - Données base de données, remboursement des ttt par assurances (Truven Health Analytics)



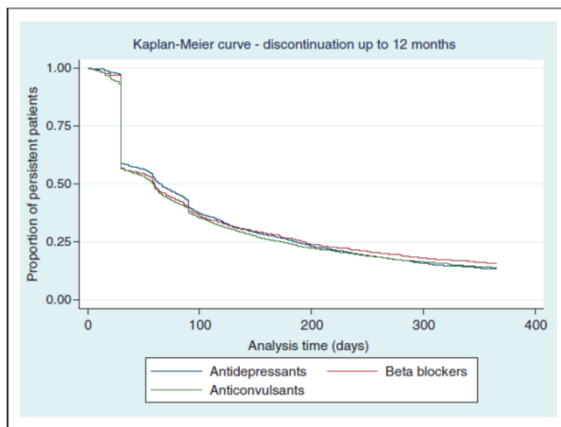
➤ Résultats

Persistance à 6 mois 25%
Baisse adhérence 30 jours
Prise ttt 60 jours : 50 %

➤ 2^{ème} traitement

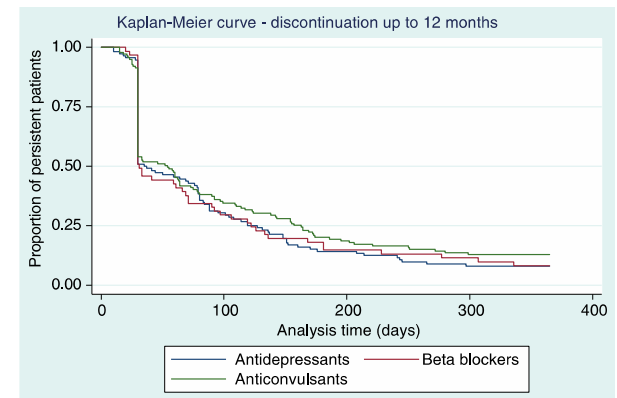
Mais...

- Migraine chronique
 - 8707 patients migraineux
 - Evaluation de l'adhérence au traitement prophylactique anti-migraineux
 - Données base de données (Truven Health Analytics)



➤ Résultats

Persistance à 6 mois 25%
Baisse adhérence 30 jours
Prise ttt 60 jours : 50 %



➤ 3ième traitement