

LISTE DES ABREVIATIONS

- AADC** : Aromatic amino acid decarboxylase
- AINS** : Anti inflammatoire non stéroidien
- ANAES** : Agence national d'accréditation et d'évaluation en santé
- AVC** : Accident vaculaire cerebral
- CCQ** : Céphalée chronique quotidienne
- CGRP** : Calcitonine gene related peptide
- CMAX** : Concentration moyenne maximale.
- CYP** : Cytochrome P₄₅₀
- DCE** : Dépression corticale envahissante
- DCI** : Dénomination commune internationale
- DHE** : Dihydroergotamine
- DSC** : Débit sanguin cérébral
- FDA** : Food and drug administration
- HIA** : Hydroxy indole acétique
- ICHS** : Institut of classification of headache disorder
- ICT** : Ischémie cérébrale transitoire
- IHS** : International headache society
- IMAO** : Inhibiteur de la mono amine oxydase
- ISRS** : Inhibiteurs sélectifs pour la recapture de la sérotonine
- L-TRP** : L-tryptophane
- MA** : Migraine avec aura
- MAO** : Mono-amino oxydase
- MHF** : Migraine hémiplégiique familiale
- MSA** : Migraine sans aura
- NMDA** : N-méthyl D-aspartate
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- ONG** : Organisation non gouvernementale

- SBP** : Serotonine binding protein.
- SL** : Sommeil lent
- SP** : Sommeil paradoxal
- STV** : Système trigéminovasculaire
- TMAX** : Temps maximale d'absorption.
- TPH** : Tryptophane hydroxylase
- YLDS** : Years of life lived with desability
- 5-HT** : 5-hydroxytryptamine

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation schématique de la théorie vasculaire	7
Figure 2 : Représentation schématique de la théorie neuronale	9
Figure 3 : Représentation schématique du système trigéminovasculaire	10
Figure 4 : Variation du taux de sérotonine au cours de la migraine	11
Figure 5 : Prévalence de la migraine dans les régions du monde en fonction du sexe.....	18
Figure 6 : Représentation dichotomiques des migraines extrait de l'IHS	20
Figure 7 : Localisation fréquente de la céphalée migraineuse.....	22
Figure 8 : Différente représentation de l'aura visuelle.....	25
Figure 9 : Représentation de la sérotoninie (5-hydroxytryptamine, 5-HT)	46
Figure 10 : Répartition des récepteurs sérotoninergiques au niveau des neurones des présynaptique et poste synaptique	50
Figure 11 : Mécanisme central et périphérique de la migraine.....	55
Figure 12 : Structure chimique du Sumatriptan	58
Figure 13 : Structure chimique du Zolmitriptan	65
Figure 14 : Structure chimique du Naratriptan	70
Figure 15 : Structure chimique du Frovatriptan.....	76
Figure 16 : Structure chimique du rizatriptan	82
Figure 17 : Mécanisme d'action du rizatriptan.....	85
Figure 18 : Structure chimique de l'almotriptan	88
Figure 19 : Structure organique de l'élétriptan.....	93

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1 : Voies métaboliques de la sérotonine	48
Schéma 2 : Synthèse organique du Sumatriptan	59
Schéma 3 : Synthèse organique du zolmitriptan	66
Schéma 4 : Synthèse organique du Naratriptan	71
Schéma 5 : Synthèse organique du frovatriptan	77
Schéma 6 : synthèse organique du rizatriptan	83
Schéma 7 : Synthèse organique de l'Almotriptan	90
Schéma 8 : Synthèse organique de l'élétriptan	94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Prévalence de la migraine dans le monde selon les données de l'OMS	17
Tableau II : Critères de diagnostic de la migraine sans aura d'après l'IHS	21
Tableau III : critères de diagnostic de la migraine avec aura d'après l'ICHD-3	24
Tableau IV : comparaison entre l'aura migraineuse et epilepsie	31
Tableau V : Critère de diagnostic de la migraine chez l'enfant	33
Tableau VI : Médicament de la crise migraineuse	38
Tableau VII : Médicament du traitement de fonds de la migraine	39
Tableau VIII : Récapitulatif des propriétés pharmacocinétiques du sumatriptan	62

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LA MIGRAINE.....	4
I. DEFINITION DE LA MIGRAINE.....	5
II. PHYSIOPATHOLOGIE.....	6
II.1. Mécanismes de l'aura migraineuse.....	6
II.1.1. La théorie vasculaire	6
II.1.2. Théorie neuronale.....	7
II.2. Mécanisme de la céphalée migraineuse	9
II.2.1. Activation du système trigeminovasculaire	9
II.2.2. Inflammation neurogène	10
III. ETIOLOGIES DE LA MIGRAINE	12
III.1. Facteurs déclenchants ou facteurs de risque	12
III.1.1. Facteurs modifiables	12
III.1.2. Facteurs non modifiables	13
III.2. Comorbidité de la migraine.....	14
III.2.1. Migraine et psychopathologie.....	14
III.2.2. Migraine et hypertension artérielle	14
III.2.3. Migraine et épilepsie	15
III.2.4. Migraine et infarctus cérébral	15
IV. EPIDEMIOLOGIE.....	16
IV.1. Dans le monde.....	16
IV.1.1. Prévalence dans les différentes régions	16
IV.1.2. Prévalence suivant le sexe et l'âge	17
IV.1.3. Impact de la migraine dans la vie	18
IV.2. Prévalence de la migraine au Sénégal.....	19

V. ETUDE CLINIQUE DE LA MIGRAINE	19
V.1. Migraine sans aura	21
V.1.1. Caractéristique de la crise	21
V.1.2. Prodromes.....	22
V.2. Migraine avec aura.....	23
V.2.1. Migraine avec aura typique.....	24
V.2.1.1. Caractéristiques générales	24
V.2.1.2. Aura migraineuse sans céphalée.....	26
V.2.2. Migraines hémiplégiques	26
V.2.3. Migraine basilaire.....	27
V.2.4. Migraine rétinienne	27
V.2.5. Migraine avec aura atypique	28
V.2.5.1. Migraine avec aura brusque.....	28
V.2.5.2. Migraine avec aura prolongée	28
V.3. Complications de la migraine	28
V.3.1. Etat de mal migraineux	28
V.3.2. Aura sans infarctus.....	29
V.3.3. Infarctus migraineux	29
V.3.4. Migralepsie.....	30
V.4. Autres formes de migraines particulières	32
V.4.1. Migraine chez l'enfant	32
V.4.2. Migraine de la femme enceinte et allaitante	33
V.4.3. Migraine cataméniale	34
VI. PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE	36
VI.1. Traitement médicamenteux	36
VI.2. Médicaments de la crise migraineuse	37
VI.3. Traitement de fond et prophylactique	38

VI.4. Traitement non médicamenteux	39
VI.4.1. L'Acupuncture.....	40
VI.4.2. La phytothérapie.....	40
VI.4.3. La stimulation transcranienne	41
VI.4.4. La nutrithérapie	42
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PHARMACO-CHIMIQUE ET UTILISATION DES TRIPTANS	44
I. GENERALITES SUR LES TRIPTANS	45
I.1. Rappels sur la sérotonine	46
I.1.1. Métabolisme de la sérotonine.....	46
I.1.2. Récepteurs sérotoninergiques.....	48
I.1.3. Effets physiologiques de la sérotonine.....	51
I.1.3.1. Au niveau du système nerveux central.....	51
I.1.3.2. Au niveau vasculaire	52
I.1.3.3. Action au niveau cardiaque.....	53
I.1.3.4. Action au niveau du tractus digestif.....	54
I.2. Mécanisme d'action des triptans.....	55
I.2.1. Au niveau central	55
I.2.2. Au niveau périphérique	56
II. ETUDE MONOGRAPHIQUE DES TRIPTANS	58
II.1. Sumatriptan	58
II.1.1. Structure chimique	58
II.1.2. Synthèse organique	58
II.1.3. Propriétés physico-chimiques	59
II.1.4. Mécanisme d'action	59
II.1.5. Relation structure-activité	60
II.1.6. Pharmacocinétique	60
II.1.7. Indications thérapeutiques.....	62
II.1.8. Dosage et utilisation	62

II.1.9. Effets indésirables	62
II.1.10. Contre-indications.....	63
II.1.11. Interactions médicamenteuses	64
II.2. Zolmitriptan.....	64
II.2.1. Structure chimique	65
II.2.2. Synthèse organique	65
II.2.3. Propriétés physico-chimiques	66
II.2.4. Mécanisme d'action	66
II.2.5. Relation structure activité	67
II.2.6. Pharmacocinétique	68
II.2.7. Indications thérapeutiques.....	69
II.2.8. Contre-indications	70
II.3. Naratriptan.....	70
II.3.1. Structure chimique	70
II.3.2. Synthèse organique	71
II.3.3. Propriétés physicochimiques.....	72
II.3.4. Mécanisme d'action	72
II.3.5. Relation structure – activité	72
II.3.6. Pharmacocinétique	73
II.3.7. Indications thérapeutiques.....	73
II.3.8. Effets indésirables	75
II.3.9. Contre-indications	75
II.4. Frovatriptan	76
II.4.1. Structure organique	76
II.4.2. Synthèse organique	77
II.4.3. Propriétés physicochimiques.....	77
II.4.4. Mécanisme d'action	78
II.4.5. Relation structure activité	78
II.4.6. Pharmacocinetique	79

II.4.7. Indications et utilisations.....	80
II.4.8. Effets indésirables	81
II.4.9. Contre-indications	81
II.4.10. Interactions médicamenteuses	81
II.5. Rizatriptan	82
II.5.1. Structure chimique	82
II.5.2. Synthèse organique	83
II.5.3. Propriétés physicochimiques.....	83
II.5.4. Mécanisme d'action	84
II.5.5. Relation structure activité	85
II.5.6. Pharmacocinétique	85
II.5.7. Indications	86
II.5.8. Dosage et utilisations	86
II.5.9. Effets indésirables	87
II.5.10. Contre-indications.....	87
II.5.11. Interactions médicamenteuses	87
II.6. Almotriptan	88
II.6.1. Structure chimique	88
II.6.2. Synthèse organique	88
II.6.3. Propriétés physico-chimiques	90
II.6.4. Mecanisme d'action.....	90
II.6.5. Pharmacocinétique.....	91
II.6.6. Indications.....	91
II.6.7. Dosage et utilisation.....	92
II.7. Eletriptan	92
II.7.1. Structure chimique	93
II.7.2. Synthèse organique.....	93
II.7.3. Propriétés physico-chimiques.....	94
II.7.4. Mécanisme d'action	95

II.7.5. Pharmacocinétique	95
II.7.6. Indications	96
II.7.7. Effets indésirables	96
II.7.8. Interactions médicamenteuses	96
II.7.9. Contre-indications	97
III. PRESCRIPTION DES TRIPTANS	97
III.1. Place des triptan dans la stratégie thérapeutique.....	98
III.2. Bon usage des triptans dans la prise en charge de la migraine	99
III.2.1. Précautions avant la prescription.....	100
III.2.2. Education thérapeutique	100
III.2.3. Détection des contre-indications formelles	100
III.3. Prescription médicamenteuse.....	100
III.3.1. Choix du triptan	100
III.3.2. Méthode de prescription	101
III.3.3. Conduites à tenir sur la prescription.....	101
III.4. Optimisation thérapeutique	102
III.4.1. Optimisation posologique.....	102
III.4.2. Prévention des effets indésirables	102
CONCLUSION	103
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	103

INTRODUCTION

La migraine vient du Grec *êmikranón*, qui signifie douleur touchant la « moitié du crâne » est un type de céphalée (mal de tête) chronique fréquente, invalidante par la fréquence et la sévérité des crises. Elle peut perturber gravement la vie quotidienne et socioprofessionnelle du patient. La douleur et les manifestations associées comme les nausées, les vomissements, l'intolérance à la lumière et aux bruits, la fatigue sont très difficiles à supporter. Les raisons de la survenue périodique (les crises sont espacées d'une année à une semaine, le plus souvent d'environ un mois) de ce phénomène et de sa résolution spontanée restent aujourd'hui insuffisamment connues [2].

Il est vrai qu'il ne s'agit pas, dans la plupart des cas, d'une maladie potentiellement fatale, tous les examens sont normaux, mais il est très difficile d'exprimer en chiffres ce qu'elle représente comme calvaire pour le patient, comme handicap dans la vie de tous les jours et en termes de perte de productivité au travail, sans parler des coûts à charge de la santé publique. Du fait de ses caractéristiques épidémiologiques, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe la migraine parmi les 20 maladies ayant le plus d'impact sur l'ensemble de la population et parmi les 10 si l'on considère uniquement la population féminine. En effet 85 % des migraineux considèrent leur maladie comme un handicap, et 43 % pensent que l'on ne peut rien faire pour eux. Environ 5 à 10 % des enfants sont migraineux, et seulement 20 % d'entre eux sont identifiés comme migraineux par leur médecin traitant. Pourtant le début de la migraine est souvent précoce et 90 % des cas commencent avant 40 ans [19].

De nombreux patients ont vécu une véritable odyssée jusqu'à ce que le bon diagnostic ait été posé et qu'ils aient reçu un traitement adéquat. Les recherches de ces dernières années ont donné une image plus précise de cette maladie et contribuées au développement de nouvelles substances et stratégies thérapeutiques. Le traitement spécifique repose essentiellement sur les triptan, utilisés en cas d'échec des molécules non-spécifiques (antalgiques et les

antiinflammatoires). Ce sont des agonistes spécifiques des récepteurs sérotoninergiques des vaisseaux crâniens. Leur efficacité est très bonne. Ils sont en effet recommandés par la Haute autorité de Santé avec un grade A. Cependant, il existe des effets secondaires et de contre-indications qu'il faut bien mettre en balance avec leur effet thérapeutique [6].

Pour être efficace, le traitement quel qu'il soit doit être pris le plus tôt possible. Au mieux, dès les signes avant-coureurs de la crise migraineuse. Pour les triptans, il doit être pris après la fin de l'éventuelle aura. En effet, l'aura correspondrait à une phase de vasoconstriction préalable à une vasodilatation migraineuse. Donc, l'absorption trop précoce de triptans vasoconstricteurs pourrait entraîner des phénomènes d'ergotisme. Les antalgiques ne doivent être pris qu'en cas de crise et jamais au quotidien, sous peine de risquer une céphalée chronique quotidienne (CCQ), ou céphalée par abus médicamenteux avec toxicomanie aux analgésiques [3].

Le langage courant appelant la migraine n'importe quelle céphalée, l'objectif de cette recherche est donc d'effectuer une synthèse bibliographique sur la migraine et son traitement d'une manière générale, première partie de la thèse. Ensuite nous procéderons dans une deuxième partie à l'étude pharmaco chimique des triptans et la place qu'ils occupent dans la prise en charge de la migraine.

Rapport gratuit.com

PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LA MIGRAINE

I. DEFINITION DE LA MIGRAINE

La migraine compte parmi les affections neurologiques les plus rencontrées aussi bien en consultation neurologique qu'en médecine générale. C'est une pathologie très ancienne puis qu'elle a accompagné l'homme tout au long de son histoire et très souvent elle est associée à des phénomènes surnaturels. Etymologiquement le mot migraine vient du grec *hēmi* signifiant moitié et *kranion*, crane. Il était synonyme jadis d'ennuis et le verbe migrainer signifier agacer, lasser.

A l'heure actuelle, on désigne sous le terme de migraine un ensemble de symptômes particuliers caractérisés par des accès de douleurs crâniennes latérales associées fréquemment à des nausées et/ou des vomissements. Les crises migraineuses sont précédées ou accompagnées de perturbations ophtalmiques, neurologiques, digestives, ou des troubles de l'humeur et souvent déclencher par plusieurs facteurs dont les plus importants sont hormonaux, psychologiques et alimentaires [1].

De plus après plusieurs années d'étude en collaboration avec plus de cent spécialistes *l'Internationale Headach Society* (IHS) a établi une classification internationale des céphalées.

Cette classification a permis de donner une meilleure définition de la migraine souvent confondue avec d'autres céphalées. D'après cette classification la migraine se définit comme étant « une affection familiale, caractérisée par des accès répétitifs de céphalées, très variables dans leur intensité et leur durée. Ces accès sont habituellement unilatéraux et généralement associés à des nausées ou à des vomissements. Dans certains cas, ils succèdent ou s'associent à des perturbations neurologiques ou à des troubles de l'humeur » [20].

Cette définition de la migraine constitue le soubassement de la détermination des critères de diagnostics étiologique et différentiel par rapport aux autres céphalées bien qu'elle ne permette pas de comprendre sa physiopathologie [2].

II. PHYSIOPATHOLOGIE

Beaucoup efforts ont été faits durant ces vingt dernières années pour tenter d'apporter des explications sur les mécanismes spécifiques du déclenchement de la migraine. La diversité de ses formes cliniques, des facteurs déclenchant, des troubles biologiques et fonctionnels décrits chez certains migraineux sont à l'origine de l'avènement de nombreuses théories de la migraine parmi lesquelles les théories vasculaires, neuronales, alimentaires, mitochondrielles et hormonales.

Si certains auteurs ont longtemps avancé l'idée selon laquelle la crise migraineuse à une origine neurogénique. Il semblerait qu'aujourd'hui l'explication qui tend à l'unicité est la théorie neurovasculaire intégrant à la fois les hypothèses vasculaires et neuroniques associées aux données récentes sur la sérotonine, des substances pro-inflammatoires et algogènes [3].

II.1. Mécanismes de l'aura migraineuse

Historiquement deux hypothèses sont évoquées dans l'aura migraineuse : la théorie vasculaire et la théorie neuronale.

II.1.1. La théorie vasculaire

Il a été observé dans les études réalisées au cours de l'aura précédent la crise migraineuse des modifications du débit sanguin cérébral (DSC). Les études spécifiques effectuées par l'équipe d'Olesen ont bien montré le déroulement à la fois temporel et topographique de ces modifications. Ces changements débutent par une hyper perfusion transitoire qui dure quelques minutes environ 1 à 5 minutes. Il se produit par la suite une hypo perfusion prolongée, d'intensité modérée qui apparaît dans la partie postérieure de l'hémisphère, dans le cortex visuel avant même le début des signes cliniques. Elle est qualifiée de modérée puisqu'elle n'occasionne qu'une diminution de 16 à 53% par rapport à la perfusion sanguine normale de l'encéphale [4]. La baisse du débit sanguin

cérébral correspondrait à une vasoconstriction importante dont l'origine n'est pas encore comprise et pouvant évoluer vers une ischémie. C'est cette dernière qui serait responsable des symptômes de l'aura [5].

Toutefois, il existe certaines hypothèses qui contredisent la théorie vasculaire. En effet, cette théorie tend en partie à être mise de côté. Premièrement, la baisse du débit sanguin cérébral s'étend sur une zone bien plus importante, que celle correspondant aux symptômes neurologiques. Deuxièmement, le phénomène vasculaire persiste bien après la fin de l'aura et est, la plupart du temps en cours au début de la céphalée. Troisièmement l'hypo perfusion observée est inconstante, elle n'est pas présente dans tous cas ni avec la même intensité [6] (fig.1).

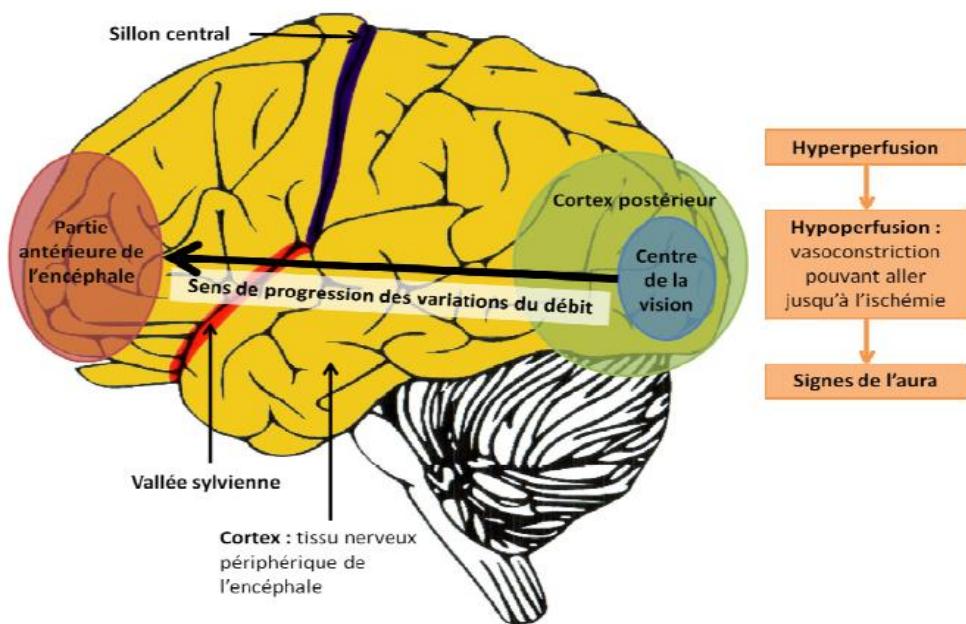


Figure 1: Représentation schématique de la théorie vasculaire [5]

II.1.2. Théorie neuronale

En 1941 le psychologue KS Lashley a conclu à partir de l'analyse de ses propres symptômes que l'aura visuelle résulte d'un dysfonctionnement neuronal. Il s'agit d'une dépression corticale envahissante (DCE) progressant lentement à la surface du cortex cérébral.

Sur le plan expérimental, cette dépression corticale envahissante correspond à une vague de dépolarisation qui s'étend par contiguïté dans la substance grise cérébrale à la vitesse de 3 à 6 mm/minute [7]. Ce phénomène physiologique peut être déclenché par différentes stimulations du cortex cérébral, de la rétine ou de la moelle épinière de différentes espèces animales. Dans la plupart des cas cette dépolarisation s'accompagne le plus souvent d'une interruption transitoire de l'activité neuronale environ 5 à 20 minutes. Comme dans l'hypo perfusion, elle commence également dans la partie postérieure de l'encéphale, au niveau du cortex visuelle et se déplace de neurone à neurone [8] (**fig.2**).

Au cours de cette inhibition neuronale, d'autres anomalies biochimiques et cellulaires ont été observées chez certains migraineux. C'est ainsi qu'il y'a une diminution de la concentration du magnésium et une augmentation du taux de potassium dans le cerveau, associés à une libération du monoxyde d'azote et à l'activation des récepteurs au glutamate, un neuropeptide excitateur. Ceci explique que la dépression neuronale est précédée d'une courte période d'hyperactivité corticale et que la suppression de cette activité est liée à l'entrée d'eau et d'électrolytes (sodium et calcium) dans les neurones. Ainsi le lobe occipital par sa grande densité en cellules nerveuses et en récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate(NMDA) est favorable pour être le point de départ de cette dépression corticale. Dans cette hypothèse la diminution du débit sanguin cérébral au cours de l'aura, serait une conséquence de ce phénomène électrique. C'est pourquoi à la phase d'excitation cérébrale, on a l'hyper perfusion de l'encéphale et l'inhibition corticale survient à l'hypo perfusion, qui résulterait d'une diminution du métabolisme [6, 8].

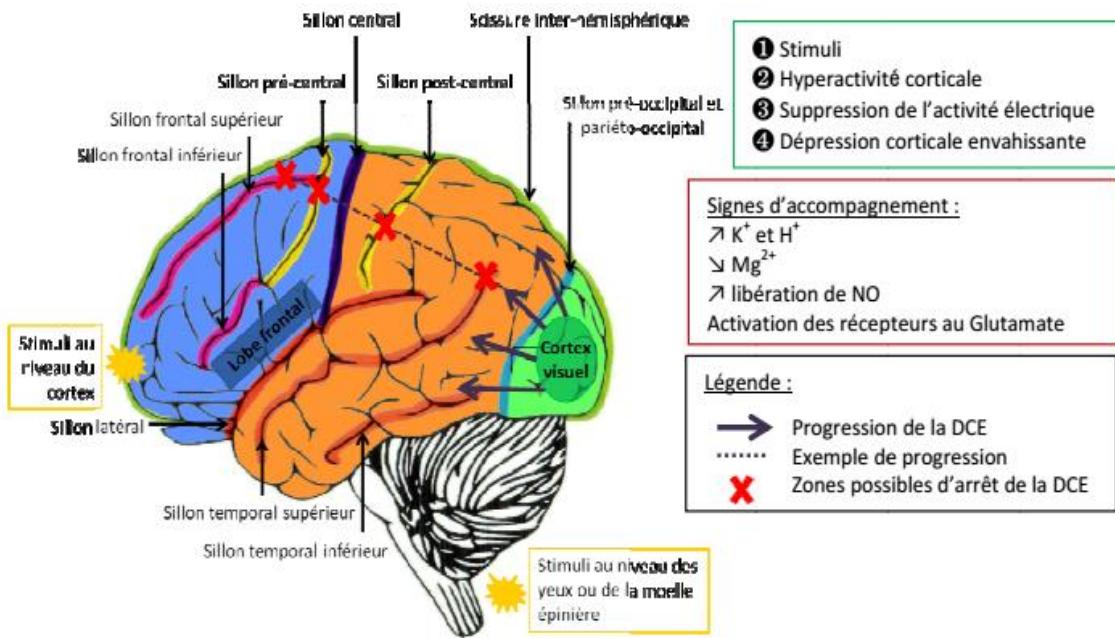


Figure 2 : Représentation schématique de la théorie neuronale [5]

II.2. Mécanisme de la céphalée migraineuse

La composante céphalée de la maladie migraineuse est due principalement à l'activation du système trigeminovasculaire qui provoque une vasodilatation et une inflammation non infectieuse des vaisseaux méningés [6].

II.2.1. Activation du système trigeminovasculaire

La survenue de la céphalée migraineuse s'explique par l'implication du système trigeminovasculaire (STV). Sur le plan anatomique, le STV correspond à la branche ophtalmique du nerf trijumeau dont les fibres sensorielles innervent les vaisseaux de la pie-mère et de la dure mère, les sinus veineux intracrâniens et les artères du polygone de Willis. Cette distribution semble concerner en majorité un seul hémisphère cérébral et expliquerait en partie l'unilatéralité de la crise souvent décrite [5].

L'activation du STV s'accompagne de sa sensibilisation à la fois périphérique et centrale. La sensibilisation périphérique correspond à la stimulation des nocicepteurs périvasculaires, terminaisons proches des vaisseaux méningés. Elle

est à l'origine du caractère pulsatile de la céphalée mais aussi aggravation lors d'un effort. La sensibilisation des nocicepteurs centraux quant à elle est responsable de l'hyperalgésie cutanée observée chez certains patients. Ainsi certains stimuli normalement indolores comme porter des lunettes par exemple peuvent être source de gênes du fait de l'hyperesthésie [5, 10] (fig.3).

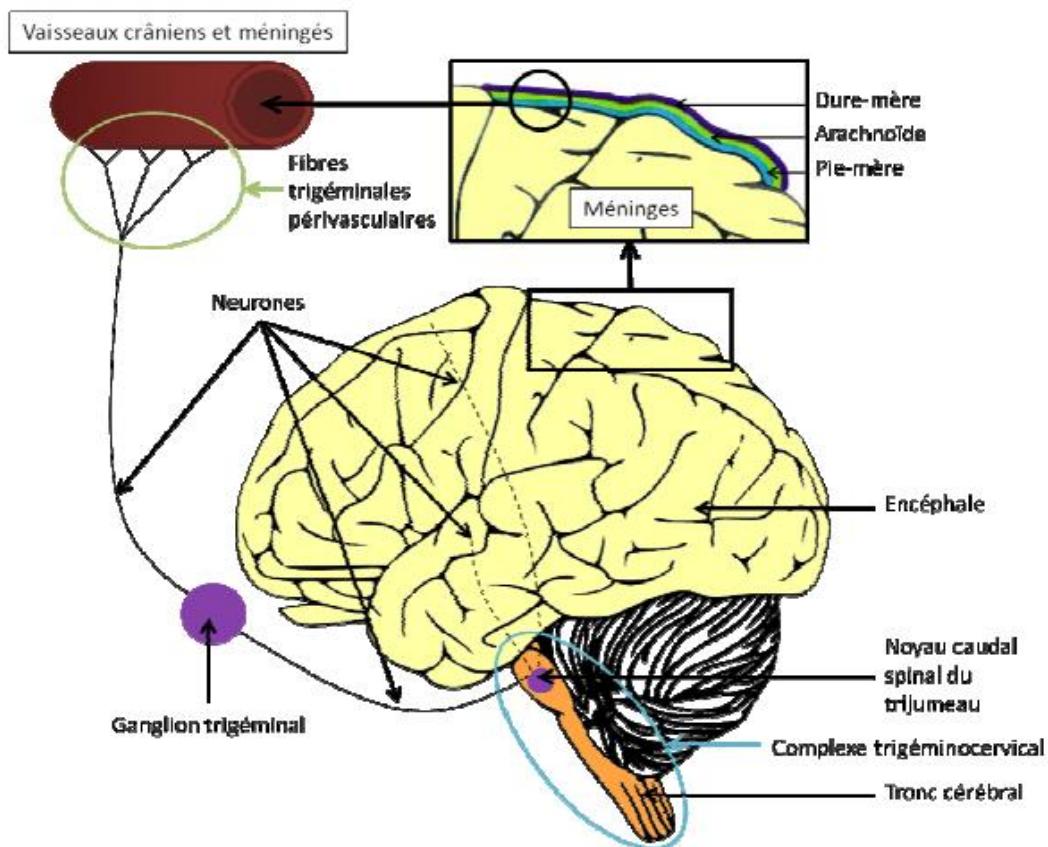


Figure 3 : Représentation schématique du système trigéminovasculaire [5]

II.2.2. Inflammation neurogène

Une fois le STV activé, on assiste à une libération de substances vaso-actives, algogènes comme le neuropeptide Y, la substance P et la *calcitonine gene related peptide* ou CGRP. Ces substances entraînent une extravasation de protéines plasmatiques, une vasodilatation artérielle et une libération de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires. Les fibres trigéminalées sont ensuite stimulées par les substances algogènes et acheminent l'influx nociceptif vers le ganglion de Gasser et le noyau spinal du trijumeau. Au niveau du tronc

cérébral, il existe une boucle réflexe entre le trigumeau et les fibres parasympathiques qui se projettent sur les vaisseaux méningés. Ces fibres libèrent des substances vaso-actives telles que le monoxyde d'azote, l'acétylcholine qui entraînent une vasodilatation avec augmentation du débit sanguin cérébral entretenant ainsi l'inflammation périvasculaire [7].

La sérotonine ou 5-HT (5-HydroxyTryptamine) est également impliquée dans la genèse de la crise migraineuse. En effet de grandes quantités libérées lors de l'agrégation plaquettaire et la dégranulation mastocytaire vont agir sur les récepteurs sérotoninergiques situés sur les parois vasculaires et entraîner la dilatation des vaisseaux de large calibre. Sur la base de ce scénario l'efficacité thérapeutique préventive d'antagonistes sérotoninergiques passerait par l'inhibition des récepteurs sérotoninergiques participant à la dilatation neurovasculaire et à la stimulation des terminaisons nerveuses périvasculaires trigéminal [5, 11] (fig.4).



Figure 4 : Variation du taux de sérotonine au cours de la migraine [11]

III. ETIOLOGIES DE LA MIGRAINE

III.1. Facteurs déclenchant ou facteurs de risque

III.1.1. Facteurs modifiables

Le plus souvent les personnes souffrantes de migraine décrivent des facteurs ou des circonstances en rapport avec le début de leur crise. Bon nombre de ces facteurs sont d'origine alimentaire, environnementale, psychologique ou sensorielle. Ces éléments sont considérés comme de stimuli qui excitent les neurones et initient une cascade d'événement qui mène à la crise migraineuse. Ainsi pour de nombreux spécialistes de la migraine, la connaissance exacte du facteur déclenchant est très importante pour diminuer la fréquence des crises [12].

❖ Environnementale

Ces facteurs peuvent influencer sur la survenue d'une crise. Certaines personnes sont sensibles aux changements liés aux fluctuations de la pression barométrique. Les fortes odeurs comme les parfums ou les solvants, ou une lumière vive peuvent également être impliqués.

❖ Alimentaire

La consommation de certains aliments comme le chocolat, la caféine, l'alcool en excès ou modéré, les graisses cuites ainsi que certains fromages et mayonnaise (avec le glutamate) coïncide souvent avec la survenue de céphalée chez quelques patients migraineux. Il en ait de même avec la déshydratation au cours du jeûn ou en cas de vomissement.

❖ Psychologiques

Plusieurs états psychologiques comme le stress, la contrariété, l'émotion brusque, l'anxiété, la dépression, le choc psychologiques (deuil, divorce, conflits

et professionnels, licenciement), le surmenage, l'irrégularité ou le manque voire l'excès de sommeil, occasionnent très souvent des céphalées de migraine.

❖ Hormonales

Les menstruations et, ou la période d'ovulation, grossesse, ménopause sont aussi cité dans les cas de migraine.

III.1.2. Facteurs non modifiables

Les anomalies génétiques constituent aujourd’hui l’une des principales causes des crises de migraine chez certains patients particuliers. En effet, de nombreuses études ont montré qu’il existe une forme de migraine dénommée, la migraine hémiplégique familiale dont le mode de transmission est clairement établi comme mendélien, autosomique dominant dans la plupart des familles atteintes. La migraine hémiplégique est définie selon les critères par l’International Headach Society(IHS) comme une forme de migraine dans laquelle l’aura comporte un certain degré de déficit moteur. Les symptômes durent environs 30 à 60 minutes et sont suivis d’une céphalée de type migraineux, qui dure en général plusieurs heures. Les dysfonctionnements résultant de cette prédisposition biologique semblent impliqués les canaux ioniques transmembranaires notamment les canaux calciques, avec comme conséquence une libération synaptique importante de potassium et d’un neuromédiateur excitateur tel que le glutamate. Ceci est corrélé avec une hyperexcitabilité neuronale qui elle-même entraîne une augmentation de la sensibilité corticale à la dépression neuronale envahissante et donc au déclenchement de crises migraineuses avec aura [13, 14].

D’autres hypothèses sont aussi évoquées comme le déficit en magnésium au sein des cellules, ou une diminution de la production énergétique par les mitochondries [14].

III.2. Comorbidité de la migraine

Il est admis que les patients migraineux sont plus susceptibles que les autres personnes de souffrir de pathologies autres que la migraine. Les pathologies qui sont les plus souvent associées à la migraine sont : l'hypertension artérielle, l'épilepsie, les infarctus cérébraux ainsi que certaines maladies psychiatriques comme la dépression et l'anxiété. De même chez l'enfant, on peut retrouver des affections telles que l'asthme, l'eczéma et les rhinites, qui sont aussi décrites au moment des migraines [15].

III.2.1. Migraine et psychopathologie

La dépression, l'anxiété et les attaques de panique ont été associées à la migraine. Les associations décrites sont fortes mais les études ayant traité cet aspect restent relativement faibles. Deux hypothèses peuvent être proposées pour expliquer la comorbidité : la première serait que les troubles comorbides sont liés par une relation de causalité, l'un entraînant l'autre ; la deuxième hypothèse serait la présence d'un facteur de risque commun, génétique ou environnemental, pouvant expliquer la survenue des 2 troubles. Il est probable que les 2 hypothèses ne sont pas exclusives. En effet, on peut supposer qu'un mécanisme causal soit à l'œuvre, engendrant un cercle vicieux : la migraine en s'aggravant déprime le patient et à l'inverse la dépression en s'installant aggrave le cours évolutif de la migraine [42].

III.2.2. Migraine et hypertension artérielle

Le lien entre la migraine et l'hypertension réside sans doute dans les céphalées issues de l'élévation des chiffres tensionnelles obtenues au cours de l'encéphalopathie hypertensive et de la toxémie gravidique.

III.2.3. Migraine et épilepsie

Les raisons pour lesquelles l'association entre migraine et épilepsie a été étudiée sont nombreuses. D'abord, il s'agit de deux pathologies neurologiques évoluant par des crises fréquentes chez l'adulte ou le jeune, entraînant parfois des symptômes sensitifs associés toutes deux à des troubles de l'humeur et du comportement. Enfin certains traitements sont efficaces dans les deux affections. C'est la raison pour laquelle ces deux pathologies posent parfois d'erreur de diagnostic chez certains cliniciens.

III.2.4. Migraine et infarctus cérébral

Les études épidémiologiques attestent que la migraine est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral. Il s'agit d'accident vasculaire ischémique survenant dans les suites immédiates d'une crise de migraine, mais il ne concerne que la migraine avec aura. Il convient de préciser que ce risque cardiovasculaire n'est pas lié à une utilisation thérapeutique mais plutôt à la physiopathologie de la migraine [16].

Les critères de diagnostic selon la classification de l'International Headache Society sont :

- La survenue de l'infarctus cérébral au cours d'une crise de migraine avec aura.
- La persistance des symptômes de l'aura au-delà de 60 minutes et l'infarctus cérébral corrélé avec les symptômes du patient confirmé par l'imagerie cérébrale.
- Une enquête étiologique exhaustive doit permettre d'exclure une autre cause potentielle d'infarctus cérébral pour retenir le diagnostic l'infarctus migraineux.

En appliquant cette définition, les infarctus migraineux représentent une faible proportion des infarctus cérébraux, de 3,3 % à 0,5 % selon les registres. De plus, il a été démontré qu'un infarctus cérébral pouvait induire un accès de migraine et qu'une céphalée était présente chez près de 30 % des patients lors de la constitution d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Malgré ces réserves, le concept d'infarctus migraineux a conduit à suspecter un lien entre la physiopathologie de l'aura migraineuse et celle de l'infarctus cérébral. La dépression corticale envahissante est le mécanisme supposé de l'aura. Elle pourrait prédisposer aux lésions de cérébrales expliquant que la migraine avec aura soit un facteur de risque d'infarctus cérébral à l'opposé de la migraine sans aura. La dépression corticale envahissante est également décrite au cours de l'infarctus cérébral dont elle peut aggraver les conséquences [31].

IV. EPIDEMIOLOGIE

IV.1. Dans le monde

Les données sur les études épidémiologiques de la migraine publiées par l'organisation mondiale de la santé depuis 2011, montrent que la pathologie migraineuse compte parmi les affections les plus fréquemment retrouvées dans le monde. Ainsi on dénombre en moyenne 3000 crises par jour pour une population de 1 million de personnes.

IV.1.1. Prévalence dans les différentes régions

Tout récemment l'organisation mondiale de la santé en collaboration avec l'organisation non gouvernementale (ONG) à but non lucratif du Royaume Uni appelée *lifting The Burden*, ont publié un rapport traitant les céphalées en montrant leur coût en terme de ressource de Santé.

Le tableau suivant montre le pourcentage de personnes, de 18 à 65 ans ayant éprouvées un épisode au cours de l'année dans différentes régions du monde [17].

Tableau I : Prévalence de la migraine dans le monde selon les données de l'OMS [17].

Régions du monde	Nombre d'études utilisées	Pays étudiés		Pourcentage de la population	Prévalence obtenue
		Nombre	Pourcentage		
Afrique	2	18	39%	71%	4%
Amérique	1	19	54%	95%	10,6%
Europe	9	38	72%	86%	14,9%
Méditerranée orientale	2	13	62%	83%	6,8%
Pacifique occidental	6	8	30%	93%	10,4%
Sud-est de l'Asie	1	5	46%	82%	10,9%

Ces études sont réalisées sur 86% de la population mondiale entre Octobre 2006 et Mai 2009 dans 101 pays du monde. Les chiffres sont obtenus grâce à l'analyse de données épidémiologiques découlant de la synthèse d'études de hautes dont les critères de diagnostics sont semblables à celles de l'IHS. Ceci montre toute la fiabilité de ces chiffres et le faible nombre d'essais sélectionnés dans les différentes régions.

Le faible taux de prévalence retrouvé pour le continent Africain et la Méditerranée oriental peut être expliqué par une sous déclaration des cas de migraine au sein de ces populations. Pour l'instant aucune explication n'a été proposée pour justifier la forte prévalence en Europe de la maladie migraineuse [17].

IV.1.2. Prévalence suivant le sexe et l'âge

La migraine touche environ 12% des adultes avec un taux de prévalence plus élevé chez les femmes que chez les hommes. De plus une étude a révélé que le nombre de personnes migraineuses est plus important chez les jeunes filles.

Ainsi à cause du cycle hormonal féminin, le nombre de migraineux est supérieur chez la population féminine (**fig. 5**).

La migraine est également répandue chez les enfants et les adolescents chez qui elle est sous-diagnostiquée, et constitue l'une des principales causes de consultation en médecine général [1,18].

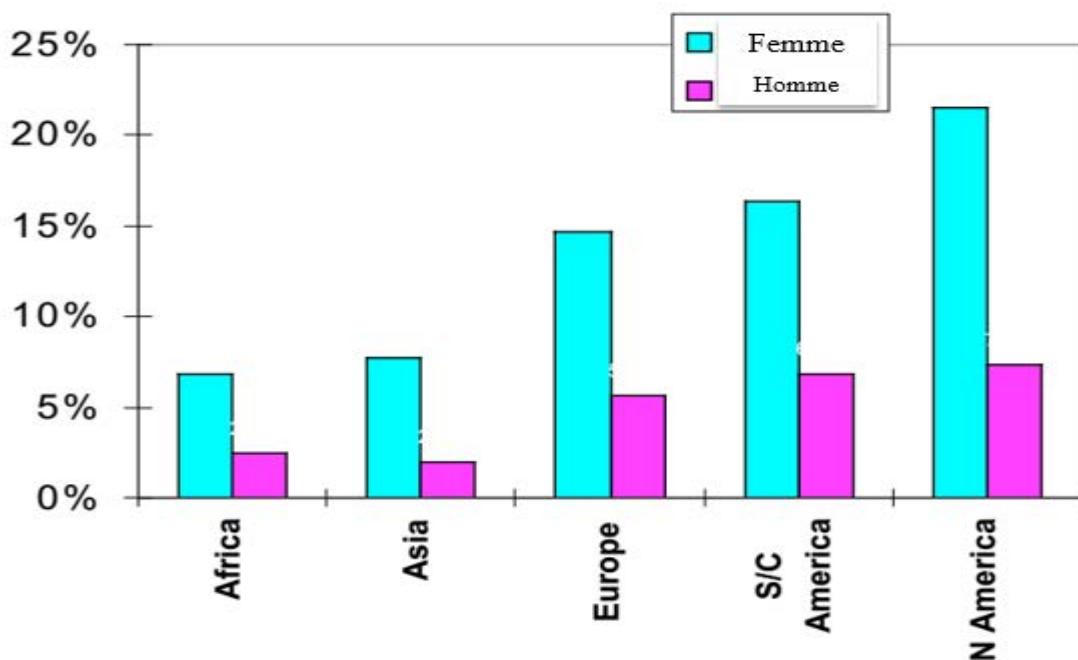


Figure 5 : Prévalence de la migraine dans les régions du monde en fonction du sexe

Jusqu'à ce jour aucune mortalité n'est associée directement à la maladie migraineuse. Mais par la répétition des crises handicapantes, elle peut provoquer de réelles difficultés pour le malade notamment sur le plan social avec un ralentissement de la qualité de vie, et économique. En effet, la migraine est responsable de 2% de toutes les années de vie perdue pour incapacité derrière l'Alzheimer et la cataracte. Ce pourcentage est basé sur *years of life lived with disability* (YLDs) traduisant les années perdues pour cause d'invalidité. Il est calculé à partir de la prévalence et de la durée moyenne de l'affection dans une période donnée [19]. En outre la migraine a des impacts économiques importants pour les patients, les familles, les employeurs et le système de santé. Par exemple aux Etats-Unis, l'estimation des coûts directs médicaux remonte à 1

milliard de dollars par an alors que celle des coûts indirects par baisse de la productivité ou arrêt du travail à 13 milliard de dollars par an [7].

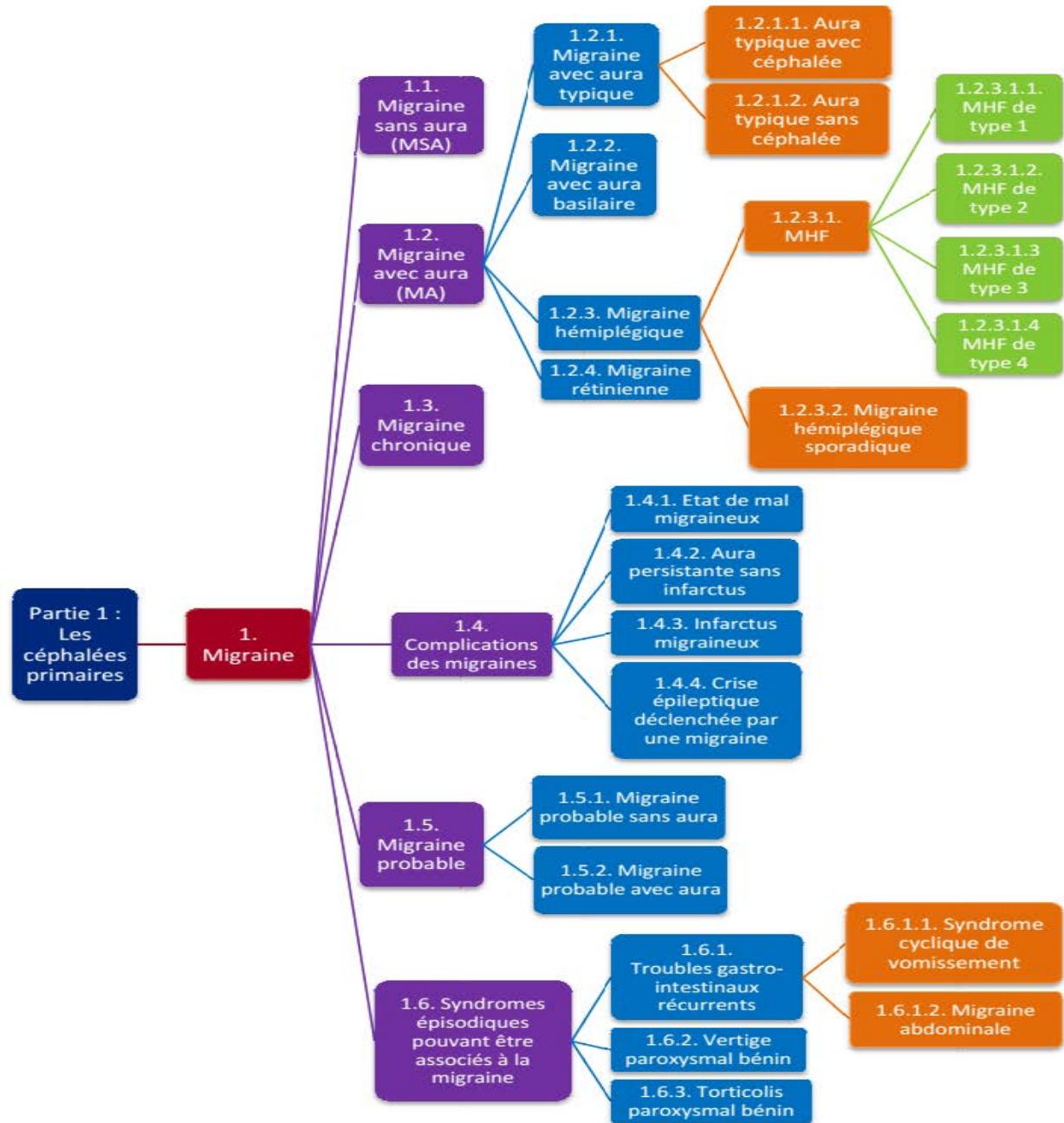
IV.2. Prévalence de la migraine au Sénégal

En 2013, dans une étude publiée par Seck LB et al sur les céphalées chroniques chez les enfants, la migraine était rapportée chez 58,13% des cas [22].

V. ETUDE CLINIQUE DE LA MIGRAINE

La migraine fait partie des céphalées primitives. L'International Headache Society a référencé plusieurs formes de migraine dans une classification de critères diagnostics établie en 1998 (**fig.6**). Cette classification est toujours la référence et la troisième édition ou la version béta a été publié en 2013. Le critère indispensable au diagnostic est la notion d'évolution par crises séparées par des intervalles sans douleurs. La crise peut présenter au moins deux des caractéristiques suivantes : unilatéral, pulsatile, modéré ou sévère, et aggravé par certaines activité de routine comme la marche. Elle peut également être associé à un des symptômes suivants : nausées et/ ou vomissements, photophobie et phono phobie [10].

Le schéma suivant reprend la classification des différentes migraines d'après l'IHS.



V.1. Migraine sans aura

Elle est encore appelée migraine commune ou simple hémicrânie. C'est la plus fréquente des formes de migraine retrouvée chez 90% des migraineux. La crise peut être précédée par des prodromes comme : asthénie, irritabilité, sensation dépressive ou euphorie, sensation de faim [21].

Tableau II : Critères de diagnostic de la migraine sans aura d'après l'IHS [1, 20]

1.1	Migraine sans aura
A.	Au moins 5 crises de céphalées répondant aux critères B à D
B.	Crises de céphalée durant de 4 à 72 heures (sans traitement ou avec un traitement inefficace)
C.	Céphalée ayant au moins deux des caractéristiques suivantes
1.	Unilatérale
2.	Pulsatile
3.	Intensité modérée ou sévère
4.	Aggravation par les activités physiques de routine (telles que marche ou montée des escaliers) ou entraînant l'évitement de ces activités
D.	Durant la céphalée, au moins un des symptômes suivant
1.	Nausées et/ou vomissements
2.	Photophobie et phonophobie
E.	Ne répondant pas mieux aux critères diagnostiques d'une autre catégorie de céphalée

V.1.1. Caractéristique de la crise

Dans la migraine sans aura, la crise est précédée dans la plupart des cas de prodromes qui peuvent durer de quelques heures à 24 heures. Dans ces situations on peut observer plusieurs manifestations cliniques comme les troubles de l'humeur, l'irritabilité, l'asthénie, la sensation de faim ou la constipation. La céphalée apparaît progressivement, atteint son acmé en quelques heures et dure quelques heures à quelques jours. Elle peut commencer à n'importe quel moment de la journée. Mais le plus souvent, elle débute pendant la nuit au cours du sommeil et se prolonge jusqu'au matin entraînant ainsi le réveil du patient [25].

Chez l'enfant la durée de la crise est inférieure à 4 heures et est calmée par le sommeil. Si elle dure plus de 72 heures, elle est qualifiée d'état de mal migraineux.

La céphalée migraineuse présente encore de nombreuses particularités. Ainsi dans la majorité des cas répertoriés, au début de la crise la douleur est unilatérale et le reste durant toute la crise. Et dans d'autres circonstances, la douleur peut changer de côté ou devenir bilatéral par la suite. Le siège de la douleur est variable : souvent temporal, il peut être orbitaire, pariétal et occipital [7].

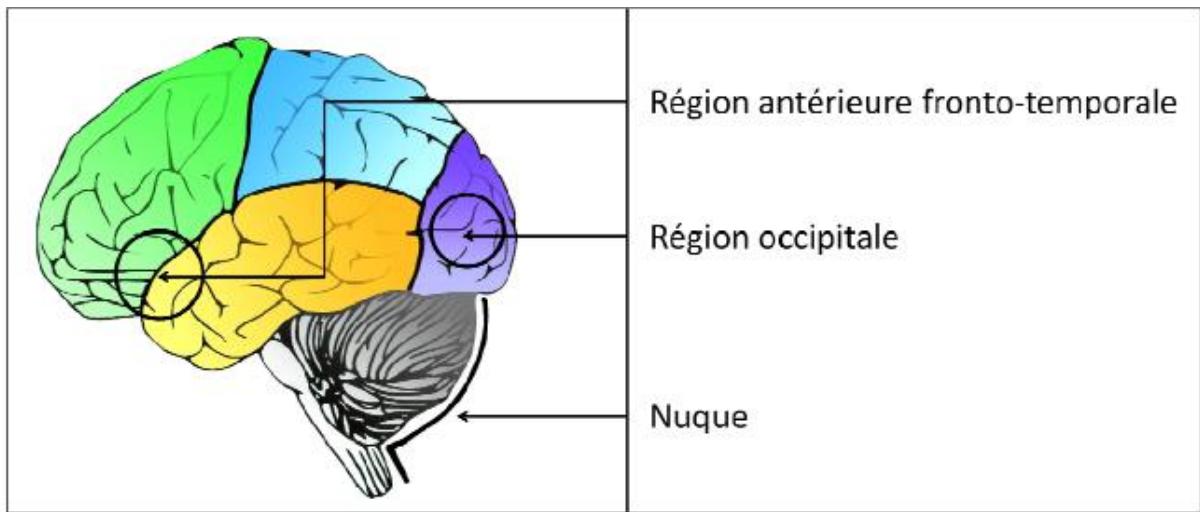


Figure 7 : Localisation fréquente de la céphalée migraineuse [5]

La céphalée est souvent pulsatile, parfois seulement lors des efforts. Elle peut être aussi continue, lancinante à type de serrement ou d'écrasement. Très souvent la douleur est aggravée par les mouvements minimes notamment la marche ou les mouvements de la tête. L'intensité de la douleur est décrite comme modérée à sévère et elle est variable d'un individu à l'autre. La nature de cette douleur est en partie responsable du caractère handicapant de la migraine et pousse le patient à cesser toute activité, ce qui peut aggraver ou prolonger sa crise [7].

V.1.2. Prodromes

Les prodromes constituent les signes annonciateurs qui permettent au patient d'appréhender sa migraine. La symptomatologie prodromique est variable d'un patient à l'autre. La constellation de symptômes est constituée de signes sensoriels, des dysfonctionnements psychosomatiques, autonomiques et

moteurs. La variabilité de la symptomatologie survient non seulement chez les patients mais également dans deux attaques du même patient avec la migraine. Les prodromes peuvent être un signe neurologique positif ou négatif. Ces symptômes comprennent les troubles de l'humeur, l'irritabilité, l'agitation, la fatigue, l'inattention et rarement l'hyperactivité. L'anorexie et la soif peuvent être aussi présentes [26].

De nombreux signes de nature variée accompagnent la migraine. Ils sont plus ou moins importants et variables en fonction des individus [7].

❖ **Photophobie, phonophobie et osmiophobie**

C'est une hypersensibilité sensorielle du migraineux à la lumière, aux bruits, et à certaines odeurs. Ces éléments font que le plus souvent le migraineux s'isole dans des endroits tranquilles et à l'abri de la lumière.

❖ **Signes digestifs**

Les nausées accompagnent la migraine dans près de 90% des cas. Les vomissements sont moins fréquents, mais sont considérés comme très invalidants. Ces signes peuvent parfois poser des erreurs de diagnostic.

❖ **Autres symptômes associés**

Divers signes peu spécifiques apparaissent parfois chez certains migraineux. Ils s'agissent pâleur ou rougeur du visage, obstruction nasale ou rhinorrhée, larmoiements uni ou bilatérales, et parfois un ptosis avec myosis du côté de la douleur.

V.2. Migraine avec aura

La migraine avec aura (MA) est plus rare que la migraine sans aura. Elle représente environ 20 à 30% des cas de migraine. Le diagnostic clinique de cette

forme de migraine repose sur l'identification de deux épisodes répondant aux critères de l'ICHD-3 consigné dans le tableau III.

Tableau III : critères de diagnostic de la migraine avec aura d'après l'ICHD-3 [5]

1.2	Migraine avec aura
A.	Au moins 2 crises de céphalées répondant aux critères B à C
B.	Un ou plusieurs des symptômes de l'aura totalement réversibles, touchant <ol style="list-style-type: none"> 1. La vision 2. La sphère sensorielle 3. L'élocution et/ou le langage 4. La sphère motrice 5. Le tronc cérébral 6. La rétine
C.	Au moins deux des quatre caractéristiques suivantes <ol style="list-style-type: none"> 1. Au moins un des symptômes de l'aura se développant progressivement sur au moins 5 minutes, et/ou deux ou plus de ces symptômes qui surviennent successivement 2. Chaque symptôme de l'aura durant individuellement entre 5 et 60 minutes 3. Au moins un des symptômes de l'aura se développant unilatéralement 4. L'aura est accompagnée ou suivie dans un délai de 60 minutes par une céphalée
D.	Ne répondant pas mieux aux critères diagnostiques d'une autre catégorie de céphalée, et après exclusion d'un accident ischémique transitoire

V.2.1. Migraine avec aura typique

V.2.1.1. Caractéristiques générales

Selon l'ICHD, les auras sont définies comme des épisodes récurrents et réversibles de symptômes visuels ou neurologiques s'installant progressivement sur plus de 5 minutes (marche migraineuse), durant moins d'une heure, et accompagnées ou suivies dans les 60 minutes de céphalées. Environ 99 % des auras s'accompagnent de phénomènes visuels, et celles-ci sont purement visuelles dans 65 % des cas. Les auras visuelles sont protéiformes, avec une forte variation inter- et intra-individuelle en termes de fréquence, durée, et contenus. Il s'agit presque toujours de manifestations binoculaires, si bien qu'une atteinte unilatérale doit orienter vers un autre diagnostic. La nature binoculaire du trouble n'est pas toujours évidente pour le patient ; une atteinte latérale homonyme peut faire croire au patient que l'atteinte est du côté du déficit temporal. Si celui-ci n'a pas eu le réflexe de cacher chaque œil

alternativement pendant l'épisode, il faut lui demander s'il a présenté des troubles de la lecture qui, le cas échéant, évoqueraient une atteinte [30].

L'aura migraineuse a été abondamment décrite. Il est maintenant admis que les signes visuels sont presque présents lors d'une aura typique. Les plus caractéristiques sont les phénomènes dits positifs du type d'un scotome scintillant décrivant un parcours centripète crénelé en fortification. Plus rare sont les phénomènes purement déficitaires tels que l'hémianopsie latérale homonyme, ou les troubles de la perception visuel comme les métamorphopsies de l'enfant. Les auras sensitives sont plus rares. Il s'agit le plus souvent de paresthésies unilatérales de distribution chéiro-orale. Les troubles du langage et l'hémiparésie sont encore plus rares et généralement associés aux troubles visuels et sensitifs. La céphalée s'installe en général lors de la décroissance de l'aura. Lorsqu'elle est unilatérale, elle siège le plus souvent du côté opposé à l'aura [28,29].

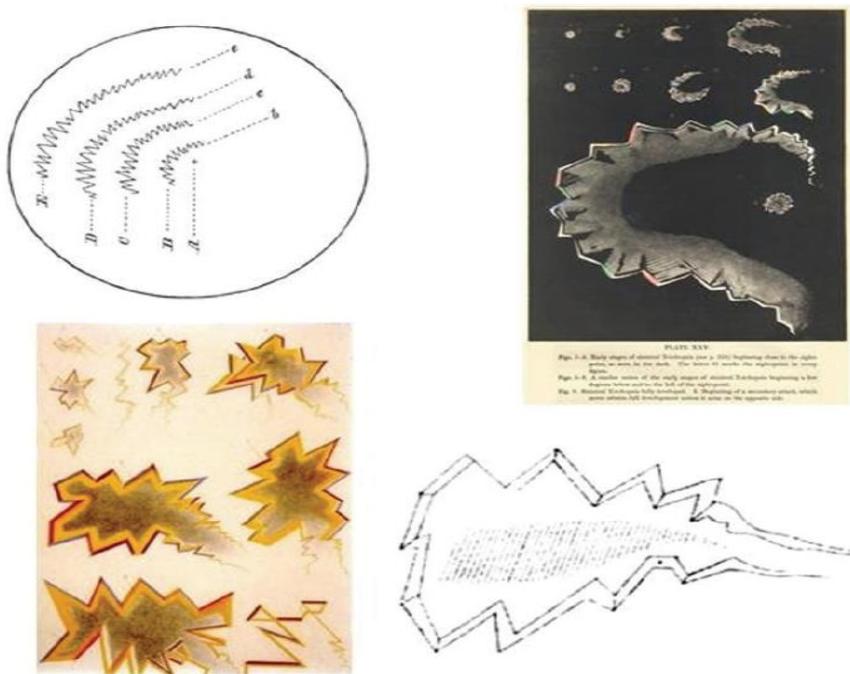


Figure 8 : Différente représentation de l'aura visuelle [28]

En haut à gauche des zigzags, en haut à droite propagation de deux hallucinations, en bas à gauche représentation d'un diagramme de malade, en bas à gauche représentation d'un scotome avec fortifications.

V.2.1.2. Aura migraineuse sans céphalée

La migraine avec aura peut se produire sans maux de tête. Cette particularité est retrouvée chez les personnes ayant souvent une migraine avec ou sans aura. L'aura visuelle est le symptôme le plus observé par rapport aux épisodes vertige ou auditives sans maux de tête ou par rapport à d'autres signes neurologiques. Elle exige d'être différenciée d'un accident vasculaire ischémique, tout particulièrement chez les patients de plus de 40 ans et lorsque l'aura est de durée atypique. Certains patients ont rarement une aura persistante et les hallucinations sont habituellement simples, complètes dans le champ visuel des deux yeux [34].

V.2.2. Migraines hémiplégiques

❖ Migraine hémiplégique familiale

C'est une variété héréditaire de migraine avec aura. D'après l'IHS, la MHF est définie par survenue d'un déficit moteur au cours de l'aura et par la présence des mêmes types de crises chez au moins un apparenté au premiers degré. Elle est l'unique forme de migraine pour laquelle un mode de transmission monogénique, autosomique dominant a clairement été établi. De nombreux gènes peuvent être impliqués notamment ceux codant pour la sous-unité principale calcique neuronale [31].

❖ Migraine hémiplégique sporadique

Elle est associée à des migraines hémiplégiques qui se produisent chez les personnes sans maladie génétique et sans antécédents familiaux de migraine

hémiplégique. Elles sont diagnostiquées sur une personne présentant des symptômes d'une migraine hémiplégique à plusieurs reprises [36].

V.2.3. Migraine basilaire

Avec la dernière version de la classification de l'IHS (ICHD-3 bêta), le terme de migraine basilaire disparaît pour être remplacé par celui de “migraine avec aura du tronc cérébral”. En effet, le terme basilaire fait référence au tronc basilaire qui semble être impliqué dans la physiopathologie des crises. Elle a été décrite par Bickerstaff en 1961, comme étant la réduction de l'état de conscience, sans syndrome confusionnel, chez de jeunes adultes. Il s'agit d'une expression rare de la maladie migraineuse avec environ 3-19 % des migraines de l'enfant dont l'âge de début est variable .La plupart des patients ont des migraines avec aura visuelle, sensitive ou aphasique pendant la migraine basilaire ou en dehors de celle-ci. Son diagnostic différentiel avec la migraine hémiplégique familiale est effectué par la présence ou non des troubles de la motricité [38].

V.2.4. Migraine rétinienne

C'est l'une des formes de migraine les plus rares. Les critères de diagnostic établis par l'IHS sont entre autre la présence au moins de deux crises répondant aux normes de l'IHS, le scotome scintillant ou cécité monoclulaire durant moins de 60 minutes et la céphalée qui doit faire suite aux symptômes visuels. Le diagnostic différentiel est à effectuer avec les accidents vasculaires cérébrales occipitaux, les phénomènes compressifs cérébraux (tumeurs), et les anomalies ophtalmiques tels que les phosphènes d'origine vitréo-rétinienne et le glaucome [38].

V.2.5. Migraine avec aura atypique

V.2.5.1. Migraine avec aura brusque

Elles répondent aux critères de l’IHS de la migraine avec aura. Les symptômes neurologiques se développent brusquement (< à 4 min) et la céphalée dure entre 4 à 72 heures. Les auras brusques sont des erreurs d’interprétations liées à des difficultés de l’interrogatoire. Il convient dans ce cas au clinicien de demander au patient de noter soigneusement la chronologie de l’aura lors des prochaines crises [35].

V.2.5.2. Migraine avec aura prolongée

Elle remplit les critères de migraine avec aura mais avec au moins un des symptômes qui dure plus de 60 minutes et moins de 7 jours. Le diagnostic doit exclure toute anomalie neurologique ou un accident vasculaire ischémique. L’aura prolongée survient comme un événement exceptionnel chez un patient qui a habituellement des auras typiques [35].

V.3. Complications de la migraine

V.3.1. Etat de mal migraineux

C’est la persistance au-delà de 72 heures d’une céphalée qui a au départ les caractères d’une migraine et se transforme au fil des jours en céphalée chronique, presque toujours associée à un abus des médicaments de la crise [29].

Les céphalées peuvent être continues ou interrompues par des intervalles libres de moins de quatre heures (en dehors du sommeil). Un état anxieux ou anxiodépressif est généralement présent, dont il est difficile de dire s’il est la cause ou la conséquence. Le traitement de l’état de mal migraineux repose sur le sevrage de l’abus médicamenteux, ce qui peut nécessiter une hospitalisation avec une prise de sédatifs à fortes doses et d’antidépresseurs tricycliques [10].

V.3.2. Aura sans infarctus

Dans ce cas de figure l'Aura persiste plus d'une semaine sans infarctus en imagerie. La crise actuelle est typique de crise antérieure chez un patient souffrant d'une migraine avec aura, si ce n'est qu'un ou plusieurs signes de l'aura persistent plus d'une semaine. Il n'y a pas d'affection susceptible de rendre compte de l'aura prolongée. Les auras prolongées sont surtout observées dans la migraine hémiphrénique familiale avec mutation de CACNA1A (dans 50 % des cas).

La MHF est pure dans 80 % des cas ou associée à une ataxie (20 % des cas). La physiopathologie n'est pas complètement éclaircie. Elle serait possiblement liée à un dysfonctionnement d'un canal calcique, avec intervention du gène CACNA1A :

- Dépolarisation neuronale prolongée ;
- Arguments IRM en faveur de cette hypothèse, avec diminution de la mobilité de l'eau en IRM de diffusion ;
- Possible intervention des canaux calciques par modulation du largage d'acides aminés excitotoxiques [39].

V.3.3. Infarctus migraineux

Exceptionnellement, lors d'une crise de migraine avec aura, les symptômes de l'aura ne sont pas réversibles dans les 7 jours et un infarctus est confirmé par scanner ou IRM.

Une étiologie migraineuse ne peut être retenue qu'une fois éliminées, en particulier par une artériographie cérébrale et une échographie cardiaque avec sonde trans-oesophagienne.

Il serait dû à une baisse du débit sanguin cérébral inhabituellement sévère pendant l'aura : l'infarctus cérébral se situerait alors préférentiellement au niveau occipital.

Il touche particulièrement les femmes d'une quarantaine d'années. Les séquelles correspondent habituellement à l'atteinte du territoire touché dans les attaques migraineuses préalables, ce qui explique la prédominance des infarctus pariéto-occipitaux, compte tenu de la fréquence des troubles visuels au cours de la migraine. Une étude indique que le risque d'infarctus cérébral est 2,3 fois plus grand chez les migraineux avec aura et particulièrement les migraineuses prenant la pilule et/ou fumeuses [10].

V.3.4. Migralepsie

Il semblerait que certaines crises de migraine se compliquent de crises d'épilepsie. Le lobe occipital apparaît particulièrement impliqué dans la physiopathologie de la crise migraineuse. Une crise épileptique occipitale peut se manifester par une intrication de symptômes d'allure épileptique et migraineuse.

L'épilepsie partielle bénigne de l'enfant à paroxysmes occipitaux (EPBEPO) illustre bien ces phénomènes. Cette épilepsie se manifeste par des signes visuels comme les illusions, hallucinations élémentaires, amaurose, suivis dans un quart des cas par une céphalée postcritique de type migraineux. Ces crises posent le problème du diagnostic différentiel d'une migraine avec aura visuelle (**tab IV**), ceci d'autant plus que l'interrogatoire des enfants est souvent difficile et que la sémiologie visuelle des auras migraineuses est particulièrement riche [40].

Tableau IV : comparaison entre l'aura migraineuse et épilepsie [40]

Hallucinations visuelles	Epilepsie	Migraine
Durée	Brève (1-3 min)	4 à 30 min Evolution progressive
Fréquence	Si élevée, en faveur d'une épilepsie	Souvent rare
Type d'hallucination	Sphérique, colorée, en mouvement de la périphérie vers l'autre hémichamp	Monochrome, noir/blanc, lignes brisées, du centre vers la périphérie
Evolution vers cécité	Possible	Possible, vision floue, verre dépoli
Rupture de contact	En faveur	Non
Céphalées	Fréquentes	Habituelles
Vomissements	Rares, souvent postcritiques	Fréquents

Ce tableau démontre l'existence de nombreux signes cliniques qui renforce d'avantage le lien entre la migraine et l'épilepsie regroupé sous le terme *de migralepsie*. Ainsi l'épilepsie constitue au même titre que les accidents ischémiques cérébraux une complication de la migraine. Il semble que dans la majorité de ces cas, la crise épileptique complique la phase d'aura plutôt que la phase céphalalgique, de sorte que le terme de crise d'épilepsie déclenchée par l'aura serait peut-être plus approprié. Parmi 395 patients épileptiques, (3 %) avaient des crises épileptiques pendant ou juste après une aura migraineuse. C'était également le cas pour sept patients (1,7 %) d'une autre série de 412 patients atteints d'épilepsie. Deux patients ont présenté un état de mal épileptique au cours d'une crise migraineuse. L'un des patients est décédé, avec mise en évidence d'un infarctus occipital lors de l'autopsie. Il est possible que, dans ce cas, l'état de mal épileptique ait été symptomatique de l'accident ischémique cérébral compliquant la migraine [41].

V.4. Autres formes de migraines particulières

V.4.1. Migraine chez l'enfant

Contrairement à l'adulte, l'enfant souffrant de migraines se plaint, dans environ 80% des cas, de douleurs bilatérales; des douleurs unilatérales, parfois combinées avec des douleurs bilatérales, ne sont signalées que par environ 25% des enfants. La majorité des enfants de plus de dix ans perçoit ces douleurs comme une pesanteur. Ce n'est qu'à un âge plus avancé que les douleurs prennent la forme typiquement pulsatile de l'adulte. En moyenne les crises douloureuses sont plus courtes chez l'enfant que chez l'adulte [43].

Chez les tout petits enfants (entre six mois et quatre ans), des symptômes peu spécifiques comme irritabilité, vomissements, douleurs abdominales et troubles du sommeil sont au premier plan. Seuls deux tiers des enfants environ se plaignent de maux de tête [3].

Le diagnostic est un diagnostic clinique et c'est un diagnostic positif, non pas un diagnostic d'élimination comme on le croit parfois. Des critères précis sont validés et disponibles, ce sont ceux de l'IHS (International Headache Society) dont la mise à jour récente en 2003 précise bien les spécificités de l'enfant [2]. En France, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) a également publié des critères diagnostiques pour la migraine de l'enfant [44].

Le diagnostic nécessite un temps d'entretien prolongé afin de préciser les caractéristiques de la céphalée. L'examen clinique permet d'affirmer l'intégrité corporelle et neurologique. Les caractéristiques de l'accès céphalalgique permettent d'affirmer le diagnostic de migraine sans aura (anciennement «migraine commune») [Tab V] ou une migraine avec aura (anciennement dite accompagnée ou ophtalmique ou classique).

Tableau V : Critère de diagnostic de la migraine chez l'enfant [44]

- Au moins cinq crises de céphalée.
 - Durant de une à 72 heures.
 - Avec au moins deux caractéristiques parmi les quatre suivantes :
 - localisation habituellement bilatérale, frontale ou unilatérale fronto-temporale ;
 - pulsatile ;
 - intensité modérée ou sévère ;
 - aggravation par l'activité physique (escaliers).
 - Avec, durant la céphalée, au moins une de ces deux caractéristiques :
 - nausée ou vomissement ;
 - photophobie ou phonophobie (qui doivent, chez le jeune enfant, être déduites du comportement).
- Non attribuées à une autre cause (l'histoire ou l'examen ne suggère pas d'autre cause ou celle-ci a été éliminée par les examens appropriés).

Généralement, certaines crises seulement comportent une aura et celle-ci persiste souvent une partie du temps de la céphalée. Habituellement la douleur est sévère et pulsatile ; l'enfant arrête de jouer et se couche, souvent dans le noir, en demandant le silence ; les signes digestifs sont très présents ; la durée est relativement brève : moins d'une heure à une ou deux heures. Les adolescents ont généralement des crises plus longues et plus sévères [44].

V.4.2. Migraine de la femme enceinte et allaitante

Si la migraine a peu d'influence sur l'évolution de la grossesse, à l'inverse la grossesse modifie tout à fait le profil de la maladie. Dans une étude de 1 300 femmes migraineuses, Granella retrouve les proportions suivantes : 1,3 % ont débuté leurs premières crises de migraine avec la grossesse, 67,3 % des femmes s'améliorent franchement, avec une disparition complète des crises chez 17,4 % et une régression franche des crises chez 49, 9 %, 29,2 % n'ont pas de modification du profil évolutif de leur maladie et seulement 3,5 % s'aggravent. Ces chiffres reflètent ce qui est généralement rapporté dans la littérature, à

savoir une amélioration dans 49 à 70 % des cas et une non-modification dans environ 20 % des cas .Les manifestations de la maladie migraineuse surviennent surtout au cours des 3 premiers mois de la grossesse ; la plupart du temps les 2e et 3e trimestres sont exempts de crises, ce qui correspond à une phase de stabilité sur le plan hormonal [1].

Les caractéristiques de la migraine au cours de la grossesse sont les mêmes que dans la population tout venant, le diagnostic est clinique et repose sur les critères classiques de l'IHS. Il n'est pas exceptionnel que la grossesse soit l'occasion d'une première crise, notamment au début, et dans ces conditions, il y a peu de chances que la situation s'améliore avec l'évolution de la grossesse. Il semblerait que la proportion de migraines avec aura soit plus importante et supérieure à la répartition habituelle (15 %/85 %) dans le cas de ces premières migraines débutant au cours d'une grossesse .Toutefois, comme il s'agit de la première crise, elle ne répond pas aux critères qui veulent au moins 5 crises identiques pour accepter le diagnostic dans les migraines sans aura et 2 crises dans les migraines avec aura [45].

V.4.3. Migraine cataméniale

Au cours du cycle menstruel, l'incidence de la migraine apparaît inversement corrélée à l'estradiolémie. Physiologiquement, les taux d'estradiol et de progestérone chutent en fin de phase lutéale, précédant de peu la survenue de la crise. Le rôle de la progestérone reste débattu. En revanche, il semble maintenant bien établi que la migraine cataméniale est associée à la chute brutale de l'estradiol endogène .Il faut cependant noter que ce phénomène implique une imprégnation oestrogénique préalable suffisante. En effet, plus qu'un taux seuil d'estradiol, seul le delta de variation serait à l'origine du déclenchement de la crise [46].

Par ailleurs il est admis que toutes les femmes ne sont pas sensibles au risque de migraine cataméniale, qui est susceptible d'évoluer tout au long de leur vie. Ainsi, la préménopause représente la période à risque par excellence du fait d'estradiolémie de base élevée. Il pourrait de plus exister une prédisposition biologique, comme en témoignent certaines études : une injection d'estradiol chez des femmes ménopausées n'est à l'origine de migraines que chez celles ayant des antécédents migraineux. De plus, le rôle des fluctuations hormonales sur les taux intracérébraux et le fonctionnement de nombreux neurotransmetteurs se confirme. Les estrogènes semblent ainsi moduler l'excitabilité neuronale, la production d'énergie mitochondriale ainsi que la synthèse, la sécrétion et le transport de nombreux neurotransmetteurs, tous ces éléments jouant un rôle essentiel dans la physiopathologie de la migraine [50].

VI. PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE

La migraine est une maladie qui se soigne, mais avant tout qui se comprend. Il faut prendre le temps d'expliquer au patient que sa maladie est favorisée par de prédispositions génétiques et qu'il s'agit d'une perturbation neurovasculaire qui peut être déclenchée par une série de facteurs bien identifiés. Le patient est à même de comprendre que la crise se caractérise par une dilatation des artères de la dure mère et d'une inflammation non infectieuse autour de ces artères ; que ces phénomènes vasculaires peuvent être déclenchés par l'activation de structures du tronc cérébral à partir de stimulations corticales. Ainsi s'explique la sensibilité des migraineux aux influx lumineux, aux stimuli auditifs ou émotionnels, aux variations hormonales cycliques. La prise en charge peut se faire par un traitement non médicamenteux, utilisant des procédés naturels tels que la phytothérapie, l'acupuncture, l'oxygénothérapie, et la stimulation magnétique intracrânienne, pour ne citer que ça. De même, il existe aussi une prise en charge médicamenteuse utilisant une panoplie de classe thérapeutique dont nous allons décrire dans la suite.

VI.1. Traitement médicamenteux

Les traitements antimigraineux appartiennent à deux grandes classes : les traitements de la crise qui ont pour but de l'interrompre et les traitements de fond destinés à espacer les crises. Les premiers sont utilisés par quasiment la totalité des migraineux, les seconds sont réservés à une minorité d'entre eux. Quatre groupes de substances ont une efficacité démontrée dans la crise migraineuse : les traitements non spécifiques : antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et les traitements spécifiques : triptans et dérivés de l'ergot de seigle. D'autres substances (caféine, antiémétiques et psychotropes) peuvent être utiles comme adjutants.

VI.2. Médicaments de la crise migraineuse

Les antimigraineux spécifiques sur des phénomènes propres à la crise migraineuse, qui agissent sur la cascade neurovasculaire et ont plusieurs niveaux d'impact. Ils s'opposent à la propagation de la crise migraineuse en atténuant la réaction inflammatoire d'une part et en s'opposant à la dilatation vasculaire d'autre part, en se fixant en particulier sur certains récepteurs de la sérotonine. Les médicaments concernés sont les triplans (cf. deuxième partie) et les dérivés de l'ergot de seigle qui sont beaucoup moins spécifiques et ont d'autres propriétés parfois responsables de leur mauvaise tolérance. Ces médicaments vasoconstricteurs (qui rétrécissent le calibre des artères) ne doivent pas être donnés pendant l'aura, d'autant qu'ils ne permettent pas d'éviter la survenue du mal de tête.

À côté de ces médicaments spécifiques de la migraine, on trouve les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui peuvent réduire la cascade de l'inflammation. Ils ne sont pas spécifiques mais ont un rôle privilégié dans le traitement de la crise migraineuse. Enfin, une troisième classe de médicaments, non spécifiques également, sont les antalgiques de palier 1 et 2 (il y a 3 niveaux de puissance croissante). Ils calment la douleur plus ou moins complètement, à tout moment de la crise. Ils sont surtout efficaces en première intention dans les migraines modérées et comme traitement de secours quand les traitements de crise ont épuisé leur effet. Ils n'ont pas d'action sur la réaction neurovasculaire, mais agissent directement au niveau des centres de la douleur et de sa perception. Les médicaments de palier 2 sont assez efficaces, il faut cependant mettre les patients en garde contre le risque de dépendance, en cas d'abus médicamenteux [47] (**tab IV**).

Tableau VI : Médicament de la crise migraineuse [44]

Principes actifs	Posologie (par jour)	Effets indésirables	Contre-indications
Traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés			
Acétylsalicylate de lysine + métoclopramide	900 mg en début de crise	<ul style="list-style-type: none"> Liés au métoclopramide Troubles neuropsychiques, dyskinésies tardives, syndromes extrapyramidaux, troubles endocrinien Liés au salicylé Troubles digestifs, syndrome hémorragique, accident de sensibilisation, syndrome de Reye 	<ul style="list-style-type: none"> Liés au métoclopramide Phéochromocytome, hémorragie gastro-intestinale, sténose ou perforation digestive, antécédents de dyskinésie tardive médicamenteuse Contre-indiqué chez l'enfant Liés au salicylé Ulcère gastroduodénal en évolution, hypersensibilité aux salicylés, risque hémorragique
Traitements spécifiques : dérivés ergotés			
Ergotamine (tartrate)	<ul style="list-style-type: none"> Adulte/enfant > 10 ans Adulte : 2 mg/j (jusqu'à 6 mg/j maxi et 10 mg/sem maxi) Enfant > 10 ans : 1/2 dose 	Ergotisme, nausées, vomissements	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle ; maladie artérielle oblitérante, insuffisance coronaire, choc, HTA, infection sévère, insuffisance hépatique sévère
Dihydroergotamine	<ul style="list-style-type: none"> 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, précordialgies pour la forme injectable, réactions locales transitoires à type d'obstruction nasale et de rhinorrhée pour la forme endonasale	
Traitements spécifiques : agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1 (adulte de 18 à 65 ans)			
Almotriptan Elétriptan Frovatriptan Naratriptan Rizatriptan Sumatriptan	<ul style="list-style-type: none"> Cp à 12,5 mg/maximum 25 mg/j Cp à 20 et 40 mg/maximum 80 mg/j Cp à 2,5 mg/maximum 5 mg/j Cp à 2,5 mg/maximum 5 mg/j Cp à 5 et 10 mg, Iyo à 5 et 10 mg/maximum 20 mg/j Cp à 50 mg/maximum 300 mg/j Injection SC ampoule 6 mg/maximum 12 mg/j Pulvérisation nasale à 10 et 20 mg/maximum 40 mg/j Cp à 2,5 mg, orodispersible à 2,5 mg/maximum 10 mg/j 	Bouffées vasomotrices, vertiges, sensation de faiblesse, asthénie, somnolence, nausées, vomissements, rares cas de spasmes coronariens HTA modérée ou sévère, sensation de fourmillement, de chaleur, de pression ou d'oppression	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité, antécédents de : - infarctus du myocarde ou pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien (angor de Prinzmetal) - pathologie vasculaire périphérique, - accident vasculaire cérébral ou AIT Insuffisance hépatique sévère HTA modérée ou sévère et hypertension légère non contrôlée Association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) Allergie croisée aux sulfamides (sauf rizatriptan et zolmitriptan)
Zolmitriptan			

VI.3. Traitement de fond et prophylactique

La plupart des molécules proposées dans le traitement de fond de la migraine sont des molécules anciennes n'ayant pas été évaluées dans des études thérapeutiques contrôlées de qualité méthodologique suffisante. On les utilise quand la fréquence des crises est supérieure à 2 ou 3 fois par mois. Ils ont pour objectif de diminuer la fréquence des crises, leur intensité et sévérité, la consommation des médicaments de traitement des crises et la sensibilité aux facteurs déclenchants.

La dihydroergotamine est très largement prescrite en France, bien qu'elle n'ait jamais fait réellement la preuve de son efficacité. Il est possible d'utiliser certains bêtabloquants (propranolol, Avlocardyl® ; aténolol, Ténormine® ; métaprolol, Seloken®), des antiséotoninergiques (oxétorone, Nocertone® ; pizotifène, Sanmigran® ; méthysergide, Désernil®), des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, Laroxyl®), un alpha-bloqueur (indorarmine,

Vidora®) ou encore certains antiépileptiques (acide valproïque, Dépakine® ; topiramate, Epitomax®). Le choix du traitement de fond est déterminé en fonction du terrain, des antécédents thérapeutiques, du rapport bénéfice/risque [48] (tab VII).

Tableau VII : Médicament du traitement de fonds de la migraine [44]

Principes actifs	Posologie (par jour)	Effets indésirables	Contre-indications
Propranolol	40-240 mg		
Métoprolol	100-200 mg	Fréquents : asthénie, mauvaise tolérance à l'effort	Asthme, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardies
Timolol (hors AMM)	10-20 mg	Rares : insomnie, cauchemars, impuissance, dépression	NB : possibilité d'aggravation des migraines avec aura
Aténolol (hors AMM)	100 mg		
Nadolol (hors AMM)	80-240 mg		
Nébivolol (hors AMM)	5 mg		
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 uréto-prostatiques
Valproate de sodium (hors AMM)	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 rétropéritonéale	HTA, insuffisance coronarienne, artériopathies, ulcère gastrique, insuffisance hépatique et rénale, association aux triptans
Flunarizine	10 mg (1 cp le soir) Pas plus de 6 mois consécutifs	Fréquents : somnolence, prise de poids Rares : dépression, syndrome extrapyramidal	Syndrome dépressif, syndrome extrapyramidal
Gabapentine (hors AMM)	1 200-2 400 mg	Nausées, vomissements, convulsion, somnolence, ataxie, vertiges	Hypersensibilité à la gabapentine
Dihydroergotamine	10 mg par jour	Nausées	Association aux triptans
Indoramine	50 mg par jour	Somnolence, congestion nasale, sécheresse de la bouche, troubles de l'éjaculation	Hypersensibilité à l'un des composants du produit, maladie de Parkinson, insuffisance cardiaque, hépatique et rénale sévère
Candésartan (hors AMM)	8-16 mg	Hypotension artérielle Vertiges	Hypersensibilité Insuffisance hépatique et rénale sévère 2 ^e et 3 ^e trimestre de la grossesse
Venlafaxine (hors AMM)	75-150 mg	Nausées ; vertiges ; hypersudation Somnolence ; nervosité ; sécheresse de la bouche	Hypersensibilité à la venlafaxine Association aux IAMO non sélectifs Galactosémie congénitale Allaitement

VI.4. Traitement non médicamenteux

Dans cette partie on peut observer plusieurs approches avec une efficacité différente et relative en fonction des patients. Parmi ces techniques nous pouvons citer la médecine chinoise communément appelée l'acupuncture, la phytothérapie, la stimulation magnétique transcrânienne et la nutrithérapie.

VI.4.1. L'Acupuncture

La médecine chinoise est une science multimillénaire qui a fait ses preuves dans de nombreuses pathologies. Selon la médecine chinoise, dans l'univers, n'importe quel phénomène manifesté peut être ramené à 2 catégories : Yin et Yang qui sont opposés et interdépendants l'un de l'autre. Le yin représente la nuit, le froid, l'inertie et le caractère féminin, le yang représente la lumière, la chaleur, l'activité et le caractère masculin. Cette manière de classer les choses permet de comprendre l'univers, mais également de rétablir l'équilibre de l'organisme. Cet équilibre sera restitué en faisant à nouveau circuler de manière harmonieuse les différentes substances de l'organisme comme le sang, la lymphe et les autres liquides organiques. La notion d'interdépendance de tous les organes est très importante : une maladie sera interprétée comme le signe d'un déséquilibre général : le praticien va repérer quel(s) organe(s) cause la maladie afin de rétablir son bon fonctionnement. Les 6 causes externes possibles d'une maladie sont : le vent, le froid, la chaleur, l'humidité, la sécheresse et le feu [108].

Selon diverses études, les traitements d'acupuncture agiraient notamment sur les taux de sérotonine. Cela pourrait expliquer, du moins en partie, pourquoi l'acupuncture peut s'avérer efficace pour prévenir les migraines. Le potentiel thérapeutique de l'acupuncture pour combattre la migraine est reconnu par divers organismes dont l'Organisation Mondiale de la Santé, la Consensus Développement Conférence on Acupuncture et les National Institutes of Health [109].

VI.4.2. La phytothérapie

Des thérapeutiques à base de plante peuvent également être efficaces.

- Grande camomille (*Tanacetum parthenium*) (Tanacet®). La grande camomille est une plante médicinale de la famille des composées ou

Astéracées, dont les propriétés sont: l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et une action spasmolytique. Au XVIIIème siècle, en Europe, la grande camomille était considérée comme l'un des remèdes les plus efficaces contre les maux de tête [110].

Des synthèses d'études récemment publiées confirment l'efficacité de la plante pour prévenir la migraine. Il faut compter de 6 à 8 semaines avant que les effets se fassent pleinement sentir. La dose thérapeutique est de 600 à 900 mg par jour.

- Pétasite (*Petasites officinalis*) est une plante médicinale de la famille des Astéracées, originaire de l'Afrique du sud. Selon une étude contrôlée et randomisée publiée en 2000, des extraits de rhizome de pétasite pourraient réduire la fréquence des crises de migraine. Pour l'instant, on dispose de peu de données scientifiques au sujet du pétasite en prévention de la migraine [111].

VI.4.3. La stimulation transcranienne

Cette technique consiste en une ou plusieurs impulsions magnétiques à travers le crâne, elle est également utilisée dans le traitement des hallucinations, de la schizophrénie et de la dépression.

Le champ magnétique est généré à l'aide d'un courant électrique de très haute intensité pendant quelques secondes à travers une bobine de fil de cuivre posée sur le cuir chevelu, au niveau du cortex visuel. Il atteint alors le cortex cérébral et génère un courant électrique dans celui-ci, la pénétration n'est profonde que de 3 centimètres environ et ne permet que de stimuler les structures superficielles. La technique est complètement indolore pour le patient. L'administration d'impulsions magnétiques entraîne une modification du comportement neuronal cérébral. La modification rapide du champ magnétique induit localement une dépolarisation neuronale qui se propage le long des

axones et de synapses en synapses. Une stimulation ponctuelle pourrait inhiber la dépression corticale envahissante de la crise, alors que des impulsions magnétiques répétées pourraient jouer préventivement en modifiant le seuil d'activation cérébrale et donc de déclenchement des phosphènes et l'activité des neurotransmetteurs [112].

Des études ont testé cette thérapeutique à raison de 20 minutes de stimulation magnétique au niveau du cortex frontal gauche par jour pendant 3 mois. Les études ont suggéré une efficacité sur la diminution du nombre mensuel de migraines et de la prise de médicaments.

Son action sur la crise de la migraine a également été démontrée avec 39% de soulagement

complet de la douleur en 2 heures et pendant 24 à 48 heures. Il n'y a pas d'amélioration

observée sur les nausées, la photophobie et la phonophobie.

Cette méthode est contre-indiquée en présence de pacemaker, stents ou autres implants électroniques, également en cas de grossesse ou d'épilepsie. Les effets secondaires les plus fréquents sont des céphalées, des bourdonnements d'oreille et des nausées.

Cette méthode est réalisable en ambulatoire, inocitaire et bien tolérée. C'est une méthode qui mériterait de bénéficier d'études supplémentaires incluant un plus grand nombre de patients [113].

VI.4.4. La nutrithérapie

Il a été établi qu'un déficit du métabolisme énergétique mitochondrial pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de la migraine. Des dosages biochimiques et des biopsies ont été réalisés sur des personnes souffrant de migraine et ont montré une diminution de l'activité d'enzymes de la chaîne respiratoire. Des études sur la spectroscopie par résonance magnétique du phosphore ont montré

une altération du métabolisme énergétique oxydatif du cerveau à la fois pendant et entre les crises de migraine. C'est pourquoi il peut être intéressant de voir l'éventuelle action sur la migraine de quelques composés agissant au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale ainsi que d'autres nutriments tels que le magnésium, la riboflavine ou vitamine B2, les Oméga 3[114].

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE PHARMACO-CHIMIQUE
ET UTILISATION DES

I. GENERALITES SUR LES TRIPTANS

Les triptans sont des agonistes sélectifs des récepteurs 5HT_{1D} de la sérotonine. Il s'agit d'une appellation provenant de la Dénomination Commune Internationale (DCI) des médicaments déjà commercialisés ou près de l'être. Ils sont obtenus dans la plupart des cas par des modifications mineures de la molécule de la sérotonine, la 5-hydroxytryptamine, principal prototype des « triptans ». La présence de ce radical dans la DCI d'une molécule n'implique pas forcément une activité antimigraineuse. Ainsi seulement quelques « triptans » parmi les centaines synthétisées possèdent une activité antimigraineuse. On connaît d'autres molécules dont la structure chimique est différente de celle des triptans mais qui possèdent les mêmes propriétés pharmacodynamiques et font l'objet d'un développement clinique dans le traitement de la migraine. L'absence de médicaments ayant une efficacité chez l'ensemble des migraineux, les inconvénients des produits existants (efficacité variable d'une crise à l'autre, récurrences fréquentes, et incidence élevée des effets indésirables) constituent un argument en faveur de la recherche de produits plus performants. L'intérêt s'avère aussi commercial pour les firmes pharmaceutiques, qui voient dans le marché de la migraine un secteur en expansion et source de profits.

Sur les sept triptans disponibles sur le marché, le sumatriptan est le chef de file. En raison de ses propriétés pharmacologiques très limitées notamment sa faible biodisponibilité et de sa courte demi-vie, d'autres triptans de secondes générations comme le zolmitriptan, le naratriptan, le rizatriptan, l'almotriptan, le frovatriptan et l'eletriptan ont été synthétisés à cet effet.

L'efficacité du traitement de l'accès migraineux est évaluée à travers les études FRAMIG dont le troisième volet analyse le traitement des crises chez 1652 patients recrutés par mailing. Les données de cette étude montrent que la satisfaction globale vis-à-vis du traitement était supérieure pour les triptans soient 71,6 % comparativement au paracétamol 56,7 % ou aux opioïdes 50,6 % [49].

I.1. Rappels sur la sérotonine

L'influence de la sérotonine sur la genèse de la migraine vient auparavant de l'observation du groupe de Sicuteri qui a rapporté en 1961 une élimination urinaire importante du principal métabolite de la sérotonine, la 5-HAA, juste avant la crise chez certain migraineux.

Par la suite Lance et ses collaborateurs ont pu mettre en corrélation la diminution du taux de sérotonine sanguin avec le début de la crise de migraine. Ainsi de cette étude, ils ont conclu que la crise de migraine serait déclenchée par des substances qui libèrent la sérotonine de sites de stockage intracellulaire [50].

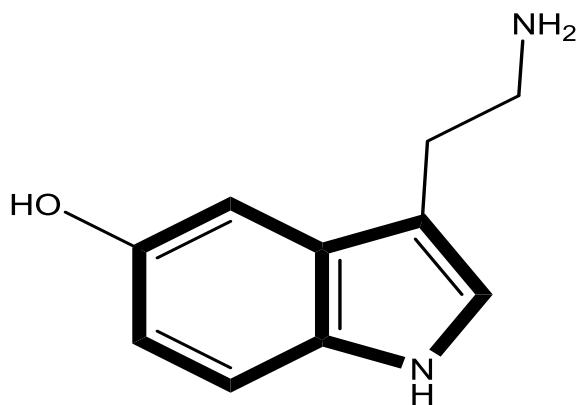


Figure 9 : Représentation de la sérotoninie (5-hydroxytryptamine, 5-HT)

I.1.1. Métabolisme de la sérotonine

Dans le SNC ou à la périphérie, la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est synthétisée dans les cellules sérotoninergiques, exclusivement à partir de l'acide aminé essentiel L-tryptophane (L-trp), apporté uniquement par l'alimentation. Absorbé par l'intestin, le L-tryptophane est véhiculé par la circulation générale avant de pénétrer dans les tissus. La sérotonine est synthétisée en deux étapes (schéma 1) : le L-tryptophane est hydroxylé par le tryptophane hydroxylase 2 (TPH 2) en 5-hydroxytryptophane (5-HTP), précurseur immédiat de la sérotonine. L'hydroxylation du L-tryptophane est l'étape limitante de cette biosynthèse. Le 5-HTP est ensuite décarboxylé en 5- hydroxytryptamine (5-HT)

ou sérotonine par une enzyme ubiquitaire appelée la décarboxylase des acides aminés aromatiques ou Aromatic Amino acid Decarboxylase (AAcD), également exprimée par les neurones catécholaminergiques [51].

Au niveau du SNC, la sérotonine, ne passant pas la barrière hémato-encéphalique, est synthétisée *in situ* par les neurones sérotoninergiques. La sérotonine stockée est associée à l'ATP et aussi à une protéine spécifique (SBP) pour conduire à un complexe très stable 5-HT/SBP. Dans les conditions du potentiel d'action, suite à l'influx d'ions calcium, les vésicules fusionnent avec la membrane présynaptique et les molécules de sérotonine sont libérées des vésicules dans la fente synaptique, ou le complexe 5-HT/SBP se désintègre pour donner la sérotonine sous sa forme libre. Une fois dans la synapse, la 5-HT peut se lier aux récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques couplés à la protéine G et ainsi activer des voies de transduction spécifiques. Il existe aussi des autorécepteurs au niveau présynaptique qui sont responsables de la régulation de la synthèse et la libération de la sérotonine dans les axones terminaux présynaptique [52].

Les plaquettes stockent la majeure partie de la sérotonine au niveau des granules denses : l'agrégation des plaquettes libère la sérotonine, qui renforce en retour l'agrégation plaquettaire. La sérotonine libérée dans la circulation est activement captée par les cellules endothéliales, particulièrement au niveau pulmonaire, dégradée par le foie par le système mono-amine-oxydase (MAO) principalement l'isomère A (MAO-A) en acide-5-hydroxy-indol-acétique (5-HIA), transformée pour une faible part en mélatonine et éliminée sous forme inchangée dans les urines pour une faible proportion (**schéma 1**) [53].

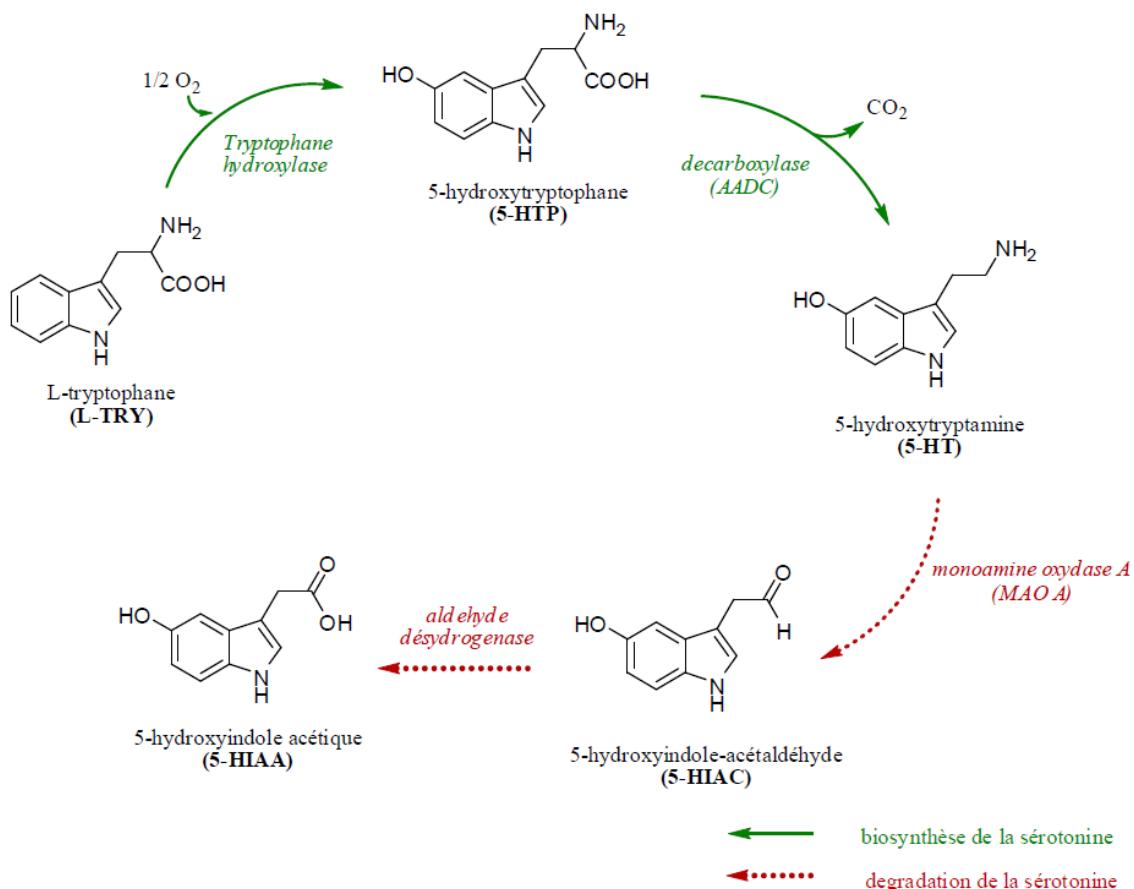


Schéma 1 : Voies métaboliques de la sérotonine [52].

I.1.2. Récepteurs sérotoninergiques

La connaissance des récepteurs de la sérotonine et leur implication dans la plupart des pathologies du système périphérique et du système nerveux central sont aujourd’hui en pleine évolution. Malgré ces avancées, il est difficile de systématiser les effets correspondant à la stimulation des récepteurs sérotoninergiques. Cette difficulté relève sans doute de la complexité du système sérotoninergique.

De nombreuses études ont montré auparavant l’existence de plusieurs sous-types de récepteurs sérotoninergiques. On distingue ainsi sept types de récepteurs de localisation présynaptique modulant la libération de sérotonine elle-même ou celles d’autres neuromédiateurs, d’autres postsynaptiques induisant divers effets (figure 10).

Tous ces récepteurs sont couplés aux protéines G membranaires selon diverses modalités, sauf le récepteur 5-HT₃ qui est un canal ionique Na⁺/K⁺. Lorsque la sérotonine agit comme un neuromodulateur, sa liaison aux récepteurs postsynaptiques de type 5-HT₁ hyperpolarise le neurone cible et possède un effet inhibiteur. A l'inverse l'effet excitateur concerne les récepteurs postsynaptiques de type 5-HT₂. Elle a un rôle de neuromédiateur via les récepteurs 5-HT₃, dont la mise en jeu postsynaptique dépolarise le neurone cible et favorise ainsi le déclenchement d'un potentiel d'action (figure 2) [54].

Les rôles des récepteurs 5-HT₁, 5-HT₂, et 5-HT₃, et de leurs sous-types sont maintenant bien connus et leurs ligands pharmacologiques font l'objet d'utilisations thérapeutiques depuis plusieurs années, dans des indications très variées. Ainsi, les ligands des récepteurs 5-HT₁, sont employés dans le traitement de la migraine ; la prise en charge de l'artérite des membres inférieurs peut bénéficier des propriétés vasodilatatrices des antagonistes 5-HT₂ ; les antagonistes 5-HT₃, s'opposent efficacement aux vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse [56].

Sur le plan pharmacodynamique, les récepteurs sérotoninergiques sont couplés aux protéines G, à l'exception des récepteurs 5-HT₃. De ce fait, les récepteurs 5-HT₁ sont couplés aux protéines Gi/o et inhibent l'adénylate-cyclase, les récepteurs 5-HT₂ couplés aux protéines Gq activent la phospholipase C, et les récepteurs 5-HT_{4/6/7} couplés aux protéines Gs et activent également l'adénylate-cyclase. Le couplage des récepteurs 5-HT₅ reste encore incertain [57].

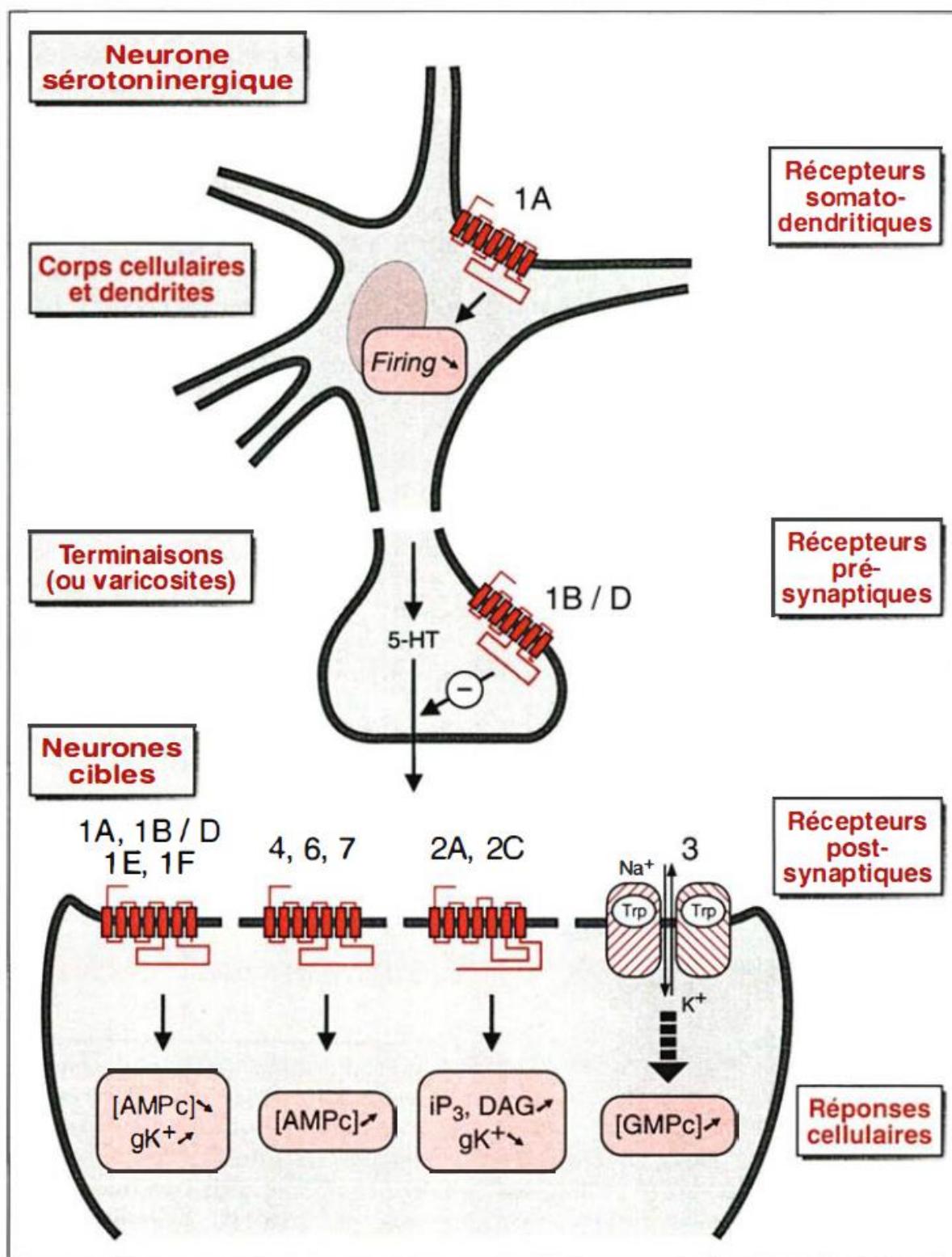


Figure 10 : Répartition des récepteurs sérotoninergiques au niveau des neurones des présynaptique et poste synaptique [55].

I.1.3. Effets physiologiques de la sérotonine

I.1.3.1. Au niveau du système nerveux central

Dans le SNC, les fonctions physiologiques de la sérotonine sont nombreuses et variées. Cette diversité trouve son origine du fait de l'importance de l'innervation de l'ensemble du SNC par les projections sérotoninergiques mais également par l'existence de nombreux récepteurs distincts de ce neuromédiateur.

La sérotonine est impliquée dans de nombreuses fonctions vitales comme le contrôle du cycle veille/sommeil. Ceci est démontré par l'implication des récepteurs 5-HT₁ et plus particulièrement celle des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}, au niveau hypothalamique dans les phénomènes d'endormissement. En outre, quand les neurones sérotoninergiques sont activés, les substances hypnogènes libérées inhiberaient les stades du sommeil : le sommeil lent(SL), par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, et le sommeil paradoxal (SP), grâce aux récepteurs 5-HT_{1A} localisés dans le pont, structure qui joue un rôle primordial pour ce stade du sommeil. Ainsi l'insomnie qui se caractérise par des difficultés d'endormissement, une fragmentation du sommeil, des réveils nocturnes et un sommeil non récupérateur, est due à une hyperactivité des systèmes d'éveil associée à une hypoactivité des systèmes d'endormissement. Ces perturbations pourraient être dues à une insuffisance de régulation sérotoninergique pour les déficits en SL et à une diminution du tonus sérotoninergique pour l'augmentation de la “pression” de SP. L'hypothèse d'une dérégulation du système sérotoninergique, qui agirait par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT_{2A} sur le SL, serait un argument pour souligner l'implication des récepteurs 5-HT_{2A} dans la régulation de ce sommeil [58].

Outre son rôle avéré dans le contrôle de l'humeur, le dysfonctionnement du système sérotoninergique est impliqué dans certains troubles anxieux et la dépression. En effet, les études effectuées chez l'animal montrent que la

sérotonine joue un rôle significatif dans un éventail de désordres allant de l'inquiétude à la modification du comportement chez le rat. Parmi les antidépresseurs les plus prescrits, se trouvent des molécules ciblant spécifiquement le transporteur de la 5-HT, qui sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ces composés visent à augmenter la concentration extracellulaire de 5-HT dans la fente synaptique ; ils se lient à SERT, mais ne sont pas transportés à l'intérieur de la cellule. Ils bloquent le site de liaison du 5-HT au transporteur, ce qui inhibe sa recapture depuis la fente synaptique vers la terminaison nerveuse présynaptique et augmente ainsi la concentration extracellulaire de 5-HT [59].

I.1.3.2. Au niveau vasculaire

Les effets vasculaires de la sérotonine sont variables selon sa concentration et le lit vasculaire. Au niveau périphérique, la sérotonine a essentiellement un effet contractile au niveau veineux, et au niveau capillaire favorise l'agrégation plaquettaire et augmente la perméabilité. Au niveau des artères de gros calibres, la sérotonine provoque directement une vasoconstriction, alors qu'au niveau des artéries méningées et intracérébrales, elle provoque de façon indirecte une vasodilatation fonction de la production locale d'oxyde nitrique. Ces divers effets dépendent des récepteurs 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, et 5-HT₇, l'action résultante dépendant de l'état de chacun de ces sous-types de récepteurs, du tonus vasculaire initial, et de l'état normal ou pathologique des vaisseaux [55].

Au cours de la migraine les récepteurs 5HT_{1B} localisés au niveau de l'endothélium des artéries méningées favorisent la vasodilatation et sont sous l'influence de la production locale de NO, alors que ceux situés au niveau du muscle lisse de la média favorisent la vasoconstriction, mais uniquement en présence d'une prostaglandine ou d'histamine issu du milieu périvasculaire. Ainsi, en dehors d'une crise migraineuse, un agoniste 5-HT_{1B} par exemple un triptan a très peu d'effet vasomoteur, alors que son effet globalement

vasoconstricteur lors d'une crise est probablement due au fait que le lit vasculaire méningé est sensibilisé lors de l'activation trigeminovasculaire par des prostaglandines secondaire à l'inflammation neurogène. Dans cette situation, la sérotonine arrive des projections périvasculaires ou des mastocytes [54].

I.1.3.3. Action au niveau cardiaque

Les études effectuées par les équipes de Luc Maroteaux chez des souris ont montré l'importance de la 5-HT dans la physiologie cardiaque. En effet, dans ces travaux, l'inactivation du récepteur 5-HT_{2B} conduit à des défauts cardiaques entraînant une létalité embryonnaire dans 30% des cas. A ce stade du développement, les cellules trabéculaires qui sont sensé former le myocarde présentent une différenciation prématuée et un défaut de proliférations pouvant conduire à une hypoplasie des ventricules à l'état embryonnaire [60].

De même, les études menées au laboratoire chez le porc ont montrées que la sérotonine produites pendant l'ischémie myocardique, entraîne un spasme de l'artère coronaire. Ceci est en quelle sorte la cause de l'ischémie myocardique ou de son aggravation. De plus, on assiste à une activation de l'agrégation plaquettaires qui à son tour renforce la sécrétion de sérotonine par les plaquettes. Mieux, en cas d'hypotension observée lors de l'ischémie myocardique, la vasodilatation habituellement provoquée par la sérotonine diminue, voire même, s'inverse. En effet, dans l'infarctus du myocarde la baisse de la pression de perfusion des coronaires provoque, en paralysant les vaisseaux, une coronarodilatation maximale augmentant ainsi la marge de la constriction. Dans une telle situation, la sérotonine exercera un effet vasoconstricteur alors qu'elle est habituellement vasodilatatrice. D'ailleurs, dans certaines situations physiopathologiques notamment dans l'hypertension artérielle ou dans l'athérosclérose, l'effet vasodilatateur de la sérotonine est diminué à cause des altérations de l'endothélium alors que son effet vasoconstricteur qui devient dès lors prédominant sinon exclusif [61].

I.1.3.4. Action au niveau du tractus digestif

La biosynthèse de la sérotonine duodénale représentant 95 % de la quantité totale de sérotonine dans l'organisme, est sous l'action de l'enzyme tryptophane hydroxylase 1 (Tph1), dont l'expression est essentiellement confinée aux cellules entérochromaffines. Entre les deux formes de sérotonine, il existe une barrière totalement hermétique (la barrière hémato-méningée) de sorte que la sérotonine produite en périphérie ne peut entrer dans le cerveau et vice-versa [62].

Le bol alimentaire qui arrive dans la lumière intestinale exerce une pression sur la muqueuse qui entraîne la sécrétion de la sérotonine par les cellules entérochromaffines. La sérotonine entre dans la *lamina propria*, où ses premières cibles sont les projections nerveuses des neurones primaires afférents. Les neurones intrinsèques cholinergiques localisés dans la sous-muqueuse initient les réflexes péristaltiques et de sécrétion, tandis que les neurones intrinsèques myentériques, dont font partie les neurones sérotoninergiques, initient les contractions musculaires [51].

Cette sérotonine contracte les muscles lisses intestinaux, utérins, bronchiques et urétéraux. Elle augmente donc la motilité intestinale et provoque des diarrhées que l'on observe en particulier au cours du syndrome carcinoïdien. Les récepteurs intestinaux semblent être aussi de type 5-HT₄. La sérotonine a des effets émétisants d'origine centrale et périphérique. Des récepteurs 5-HT₃ se trouvent sur les terminaisons vagales du tube digestif et dans l'area postrema qui est une zone du cerveau non protégée par la barrière hémato-encéphalique jouant le rôle d'un centre du vomissement. Elle est par ailleurs ulcérigène à fortes doses. Elle est broncho-constrictrice et utéro-tonique [63].

I.2. Mécanisme d'action des triptans

La physiopathogénie de la migraine demeure inconnue, et en l'absence de modèle animal, le mode d'action d'un antimigraineux reste hypothétique. Toutefois les triptans possèdent une action périphérique, mais, à la différence du sumatriptan, les triptans de seconde génération auraient de plus une action centrale qui renforce leur efficacité dans la crise migraineuse [4].

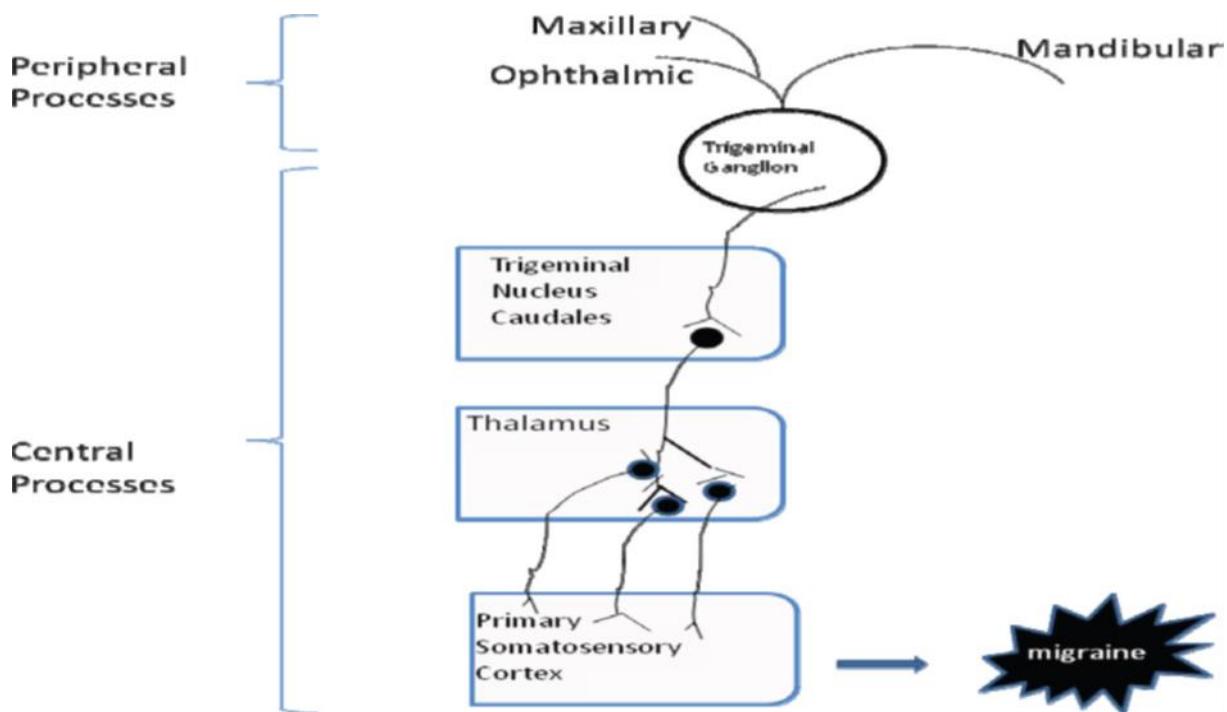


Figure 11 : Mécanisme central et périphérique de la migraine [66].

I.2.1. Au niveau central

Les triptans constituent des agonistes des récepteurs sérotonergiques particulièrement les récepteurs 5-HT_{1D}. Ces récepteurs comprennent des sous-types que sont les 5-HT_{1B} ou 5-HT_{1Db} et les 5-HT_{1D} ou 5-HT_{1Da}.

Au niveau du SNC tous les triptans sauf le sumatriptan traversent la barrière hémato-méningée pour se fixer sur les récepteurs 5-HT_{1B/D} cérébraux. L'effet pharmacologique principal recherché est la constriction des vaisseaux sanguins extracérébraux crâniens. Néanmoins, les concentrations cérébrales sont

probablement très faibles aux doses utilisées chez l'homme. Une preuve directe de l'action centrale des triptans a été rapportée chez l'animal anesthésié lors de la stimulation électrique du sinus longitudinal supérieur. Celle-ci active les neurones dans le noyau du V et au niveau C₂ de la moelle cervicale. Cette activation diminue après administration par voie veineuse d'un triptan. On a montré chez le chat, par autoradiographie, la présence de récepteurs 5HT_{1B/D} dans le noyau du V, la corne dorsale de la moelle cervicale en C₁ et C₂ mais également dans le noyau du tractus solitaire et de l'area postrema, jouant un rôle vraisemblable dans la genèse des nausées et des vomissements. Il faut souligner que l'on ne sait actuellement rien du rôle des récepteurs 5HT_{1B/D} centraux dans la migraine. Il s'agit là d'une voie de recherche passionnante, mais qui ne permet en rien d'attribuer un avantage aux triptans [64] (fig. 11).

I.2.2. Au niveau périphérique

❖ Vasoconstriction artérielle

L'hypothèse selon laquelle la douleur migraineuse est due à une vasodilatation cérébrale (artères méningées) et l'efficacité des médicaments sur cette douleur à une action vasoconstrictrice a conduit à la synthèse des triptans, agonistes sérotoninergiques des récepteurs 5HT_{1D}. Identifiés par leur ARN messager, les récepteurs sont indiscernables sur le plan pharmacologique faute de ligands spécifiques, et leur spécificité d'action est encore hypothétique. C'est la raison pour laquelle les triptans sont désignés comme des agonistes 5HT_{1B/D}. Ils contractent des fragments isolés de tronc basilaire ou de veine saphène. Sur les artères coronaires humaines, *in vivo*, on observe également une vasoconstriction parfois moins importante avec les triptans de deuxième génération qu'avec le sumatriptan. Les triptans provoquent une redistribution du débit sanguin cérébral au niveau de l'artère carotidienne chez des animaux anesthésiés par une vasoconstriction sélective des anastomoses artérioveineuses (dont l'existence est

mise en doute chez l'homme). Ceci est dépourvu de toute modification de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine où des débits sanguins régionaux n'interviennent. L'effet vasoconstricteur du sumatriptan sur les artères cérébrales n'a pas reçu de preuve directe *in vivo* chez l'homme.

❖ Inhibition de l'inflammation neurogène

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

Dans l'étude chez l'animal de la douleur migraineuse de Moskowitz, la stimulation du ganglion du V provoque, au niveau des vaisseaux de la dure-mère, la libération de neuropeptides comme la Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) et la substance P (SP) à l'origine d'une intense vasodilatation locale, d'un œdème de la paroi vasculaire, du recrutement des cellules de l'inflammation et de l'extravasation de protéines plasmatiques. Les triptans, tout comme l'ergotamine, par leur action sur des récepteurs 5HT_{1B/D} préjonctionnels, s'opposent à la libération de CGRP et de SP, inhibant ainsi l'extravasation plasmatique [67].

Néanmoins, il n'existe pas de preuve directe du rôle de l'inflammation neurogène dans la genèse de la douleur migraineuse. Seule la constatation de taux élevés de CGRP dans la veine jugulaire chez des patients au cours d'une crise migraineuse et leur diminution sous l'effet du sumatriptan plaident en faveur de sa réalité.

II. ETUDE MONOGRAPHIQUE DES TRIPTANS

II.1. Sumatriptan

Le sumatriptan est un médicament de la classe des triptans, utilisé dans le traitement de la migraine et de l'algie vasculaire de la face.

II.1.1. Structure chimique

Sa structure est analogue à celle des alcaloïdes naturels comme la diméthyltryptamine, la bufoténine, et la 5-méthoxy-diméthyltryptamine, avec un groupe N-méthyl sulfonamidométhyle en position C₅ sur le cycle indole.

Sa formule brute est le C₁₄H₂₁N₃O₂S et sa dénomination chimique est 3-[2-(Diméthylamino) Ethyl]-N-méthyl-1H-indole-5-méthane-sulfonamide. Il a une masse moléculaire de 295.4 g/mol. Le sumatriptan est produit par des laboratoires différents et il existe sous différents noms commerciaux : Imitrex®, Treximet®, ou Imigran®. Sa formule est développée est représentée ci-dessous (figure 12) [68].

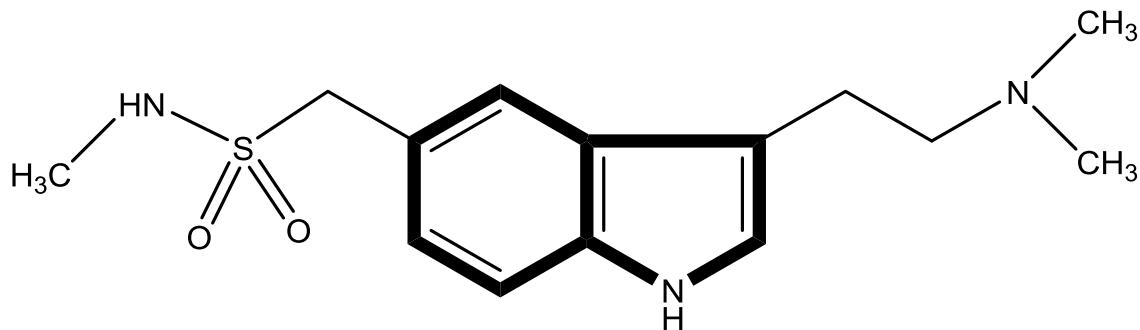


Figure 12 : Structure chimique du Sumatriptan

II.1.2. Synthèse organique du Sumatriptan

Le sumatriptan a été synthétisé à Glaxo au royaume uni. Il est obtenu à partir du dérivé nitré (1) qui est d'abord réduit puis diazoté pour donner le sel de diazonium (2), qui est à son tour réduit par SnCl₂ pour fournir l'hydrazine (3). Ce dernier est mis à réagir avec le 4-diméthylamino-1,1-diméthoxybutane (4) en

présence d'acide chlorhydrique et d'acide phosphorique pour conduire au sumatriptan (**schéma 2**).

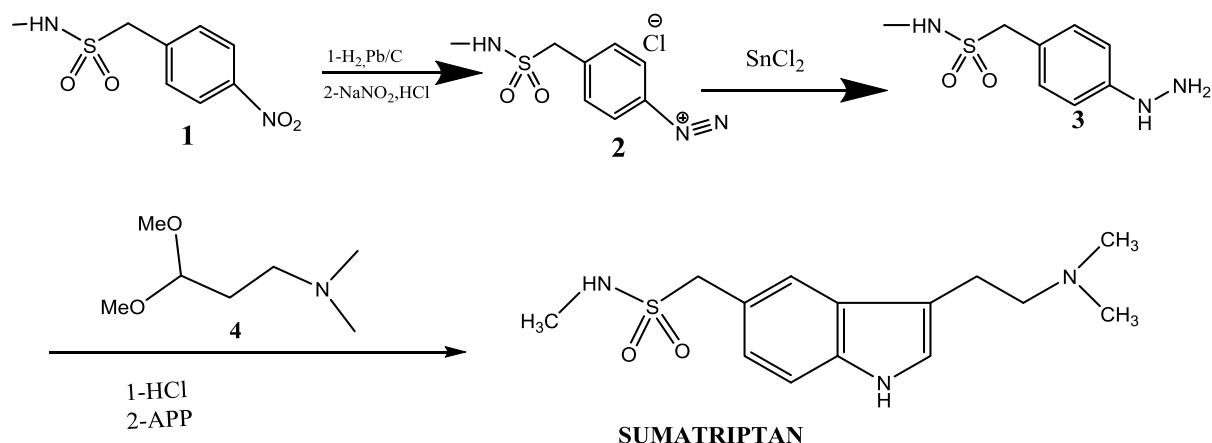


Schéma 2 : Synthèse organique du Sumatriptan

II.1.3. Propriétés physico-chimiques

Le sumatriptan se présente sous forme de poudre blanche à jaune-pale avec une température de fusion de 176°C. Il est soluble dans l'eau à 4°C et à 20°C soit environ 1mg/ml. Il peut se comporter comme un acide ou une base. Ainsi à pH (pka=9.63) acide c'est l'amine tertiaire qui prédomine alors qu'en milieu alcalin, on a la forme sulfamide (pka >12) [69].

Il est commercialisé sous forme de succinate de sumatriptan (SANDOZ ® SUMATRIPTAN) qui est une poudre blanche à blanc cassé ayant un point de fusion compris entre 164.6°C et 165.5°C. Cette forme est aussi soluble dans l'eau à 4°C et à 20°C [70].

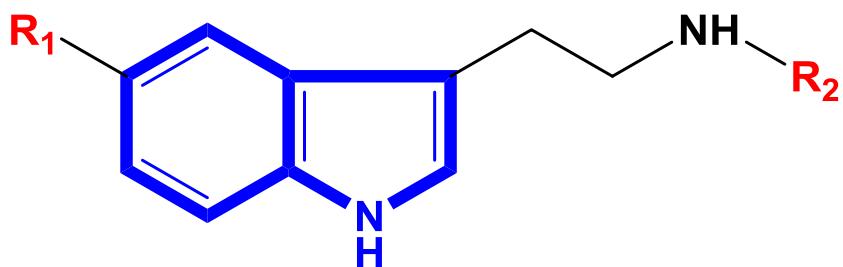
II.1.4. Mécanisme d'action

Le sumatriptan est un agoniste d'un sous-type de récepteur à 5-hydroxytryptamine_{1D} (5-HT_{1D}) vasculaire. L'interaction avec les autres sous-types de récepteurs tels que les 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A} ou 5-HT₇ ou les récepteurs alpha-1, alpha-2 ou bêta-adrénergiques, les récepteurs à dopamine D₁

ou D₂, les récepteurs muscariniques et les récepteurs à benzodiazépines, est négligeable [70].

L'action thérapeutique du succinate de sumatriptan dans les cas de migraine est en général attribuée à son activité agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1B}/5-HT_{1D}. Deux théories sont présentement proposées pour expliquer l'efficacité des agonistes des récepteurs 5-HT₁ dans le traitement de la migraine. Selon la première théorie, l'activation des récepteurs 5-HT₁ situés sur les vaisseaux sanguins intracrâniens et notamment dans les anastomoses artério-veineuses, provoque une vasoconstriction, ce qui correspondrait au soulagement de la migraine. Selon la deuxième théorie, l'activation des récepteurs 5-HT_{1D} situés sur les fibres perivasculaire du système trigéminal freinerait la libération de neuropeptides pro-inflammatoires. Ces théories ne s'excluent pas mutuellement [72].

II.1.5. Relation structure-activité



Le noyau indole est indispensable à l'activité sérotoninergique. La substitution du radical R₁ par un groupement sulfonamide est nécessaire pour une bonne biodisponibilité de la molécule. La substitution en R₂ intervient dans la spécificité de la molécule par rapport aux récepteurs 5-HT_{1B/D}.

II.1.6. Pharmacocinétique

❖ Absorption et distribution

Le sumatriptan, administré par voie orale est rapidement absorbé. La faible biodisponibilité par voie orale s'explique principalement par le métabolisme du

médicament (hépatique et présystémique) et en partie par son absorption incomplète. Ni la crise migraineuse ni la prise d'aliments ne modifient de façon significative l'absorption du sumatriptan par voie orale [72].

La biodisponibilité du sumatriptan est de 14% par voie orale par rapport à 96% après administration par voie sous-cutanée. Cette faible biodisponibilité per-os conduit à l'élaboration de nouvelle forme galénique. L'administration par voie nasale n'améliore pas la biodisponibilité qui est proche de celle de la voie orale. Cependant la différence se situe au niveau de la vitesse d'absorption qui est plus rapide par voie pernasale puis que 80% du médicament est absorbé en 15 minutes [73].

Seul le sumatriptan est actuellement disponible en auto-injection. La biodisponibilité élevée et la rapidité d'obtention du T_{max} ont pour corollaire un pourcentage de réponses élevé puisque l'effet maximal de cette forme galénique sur les céphalées migraineuses est obtenu dès 60 minutes après l'injection, avec un gain thérapeutique aux alentours de 49% [72, 73].

❖ Métabolisme et élimination

Selon des études effectuées *in vitro* sur des microsomes humains, il semble que le sumatriptan est métabolisé par la monoamine-oxydase, surtout par l'isoenzyme A. Dans des études menées chez un nombre restreint de patients, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ont diminué la clairance du sumatriptan, ce qui augmente significativement l'exposition générale au médicament.

La clairance extra-rénale du sumatriptan représente environ 80 % de sa clairance totale. Le principal métabolite, un analogue de l'acide indolacétique du sumatriptan, est surtout éliminé par les reins, sous forme d'acide libre (35 %) et de glucuronoconjugué (11 %). Cet analogue n'agit ni sur les récepteurs 5-HT₁ ni sur les récepteurs 5-HT₂. Aucun métabolite secondaire n'a été identifié [70].

Tableau VIII : Récapitulatif des propriétés pharmacocinétiques du sumatriptan [73]

Voie d'administration	Biodisponibilité (%)	C_{\max} (ng/l)	T_{\max} (h)	Demi-vie (h)
Intraveineuse (3 mg)	-	77	0,17	1,6
Sous-cutanée (6 mg)	96	69,5	0,17	1,5
Per os (100 mg)	14,3	77	2	1,7
Intranasale (20 mg)	15,8	13	1,5	1,8
Rectale (25 mg)	19,2	23	1	1,8

II.1.7. Indications thérapeutiques

Le sumatriptan est indiqué pour le traitement des crises de migraine avec ou sans aura avec une disparition complète de la douleur dans les 2 heures chez environ 75% des patients mais réapparition après quelques heures chez 20 à 40% des patients préalablement soulagés (récurrence).

II.1.8. Dosage et utilisation

La forme injectable est aussi employée dans le traitement de l'algie vasculaire de la face. Son efficacité est comparable à celui de l'oxygène pur en inhalation à un débit de 7 l/min pendant 15 minutes. On observe une disparition complète de la douleur en 15 à 30 minutes chez 75% des patients [74].

II.1.9. Effets indésirables

Le sumatriptan est considéré comme dangereux par de nombreux médecins, qui hésitent à l'utiliser en raison de ses nombreux effets indésirables. Parmi ses effets secondaires les plus graves et les plus fréquents, on peut avoir par

exemple : une sensation de douleur ou un serrement dans la mâchoire, le cou ou la gorge, douleur de poitrine ou sentiment de lourdeur, une douleur prenant le bras ou l'épaule, des nausées, sueur, une malaise générale ou une sensation de malaise, un engourdissement ou une faiblesse soudaine, surtout sur un côté du corps; des maux de tête soudains, une confusion, des troubles de la vision, de la parole ou de l'équilibre, des maux d'estomac soudaines et sévères et une diarrhée sanglante; des convulsions, des engourdissements ou des picotements et une apparence pâle ou de couleur bleue dans les doigts ou les orteils [69].

En cas d'association avec un antidépresseur, on aura : une agitation, des hallucinations, une fièvre, un rythme cardiaque rapide, des réflexes hyperactifs, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une perte de coordination, des évanouissements.

Les effets secondaires moins graves peuvent inclure: des maux de tête légère (pas une migraine); une pression ou une sensation de lourdeur dans n'importe quelle partie du corps, sensation de chaud ou de froid, des étourdissements, une sensation de rotation, somnolence, nausées, vomissements, salivation, goût inhabituel dans la bouche après en utilisant le spray nasal, irritation de brûlure, engourdissement, douleur ou autre dans votre nez ou de la gorge après avoir utilisé le spray nasal, ou chaleur, rougeur, ou de légers fourmillements sous la peau [76].

II.1.10. Contre-indications

Le Sumatriptan est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents, des symptômes ou des signes de cardiopathie ischémique, de syndromes vasculaires cérébraux ou périphériques, de valvulopathie ou d'arythmie cardiaque (en particulier les tachycardies). Les syndromes de cardiopathie ischémique comprennent, sans y être limités, l'angine de poitrine de n'importe quel type (angor d'effort stable et formes angiospastiques d'angine telles que l'angor de

Prinzmetal), toutes les formes d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique asymptomatique. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent, entre autre les accidents vasculaires cérébraux de n'importe quel type ainsi que les ischémies cérébrales transitoires (ICT). Les affections vasculaires périphériques sont représentées par, l'angor intestinal et le syndrome de Raynaud. Étant donné que le Sumatriptan peut entraîner des hausses de la tension artérielle, le médicament est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'hypertension sévère ou non maîtrisée [69].

II.1.11. Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), ou l'administration dans les deux semaines suivant l'arrêt d'un traitement par les IMAO, est déconseillé.

Les médicaments renfermant de l'ergot ont causé une prolongation des réactions angiospastiques. Étant donné que le Sumatriptan peut également causer un angiospasme coronarien et que ces effets peuvent être additifs, son usage dans les 24 heures précédent ou suivant la prise d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ ou de médicaments renfermant de l'ergotamine ou ses dérivés (dihydroergotamine ou méthysergide.) est contre-indiqué .

Cette molécule ne doit pas être administrée aux patients présentant une atteinte hépatique sévère. De même il est interdit de le prescrire chez les patients qui souffrent d'une migraine hémiplégique basilaire ou ophtalmique [70].

II.2. Zolmitriptan

Le zolmitriptan est le deuxième triptan commercialisé aux Etats-Unis et dans le monde. Il existe dans le marché sous les noms de ZOMIG®(Sénégal), ZOMIGON® (Argentine, Canada et Grèce), ASCOTOP® (Allemagne) et

ZOMIGORO®(France). En 2008, ZOMIG® a généré près de 154 millions de dollars de chiffre d'affaires.

II.2.1. Structure chimique

Sa forme brute est $C_{16}H_{21}N_3O_2$ et sa masse moléculaire est égale à 287,36. Sa dénomination chimique est (S)-4-[[3-[2-(diméthylamino) éthyl]-1H-indol-5-yl] méthyl]-2-oxazolidinone. Sa formule développée est la suivante (**figure 13**) [76].

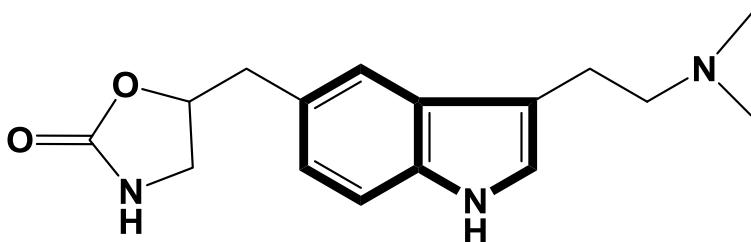


Figure 13 : Structure chimique du Zolmitriptan

II.2.2. Synthèse organique

La L-4-nitrophénylalanine (**1**), obtenue par nitration de la L-phénylalanine, est estérifiée. Après l'action de $SOCl_2$, le chlorure d'acide intermédiaire est transformé en ester méthylique, le (S)-méthyl-4-nitrophényle alanate (**2**) qui est ensuite réduit par $NaBH_4$ pour fournir l'aminoalcool(**3**). L'utilisation du chloroformiate de trichlorométhyle permet la formation du cycle oxazolidin-2-one. La réduction du groupement nitré, suivie de la diazotation du composé (**5**) par le nitrite de sodium en milieu chlorhydrique fournit le sel de diazonium qui est alors réduit par $SnCl_2$ pour conduire à l'hydrazine(**6**). Cette dernière est engagée dans la réaction monotrope de Fisher avec le 4-diméthylamino-1,1-diéthoxybutane (**7**) dans l'acide acétique, permettant d'obtenir le Zolmitriptan (**schéma 3**) [77].

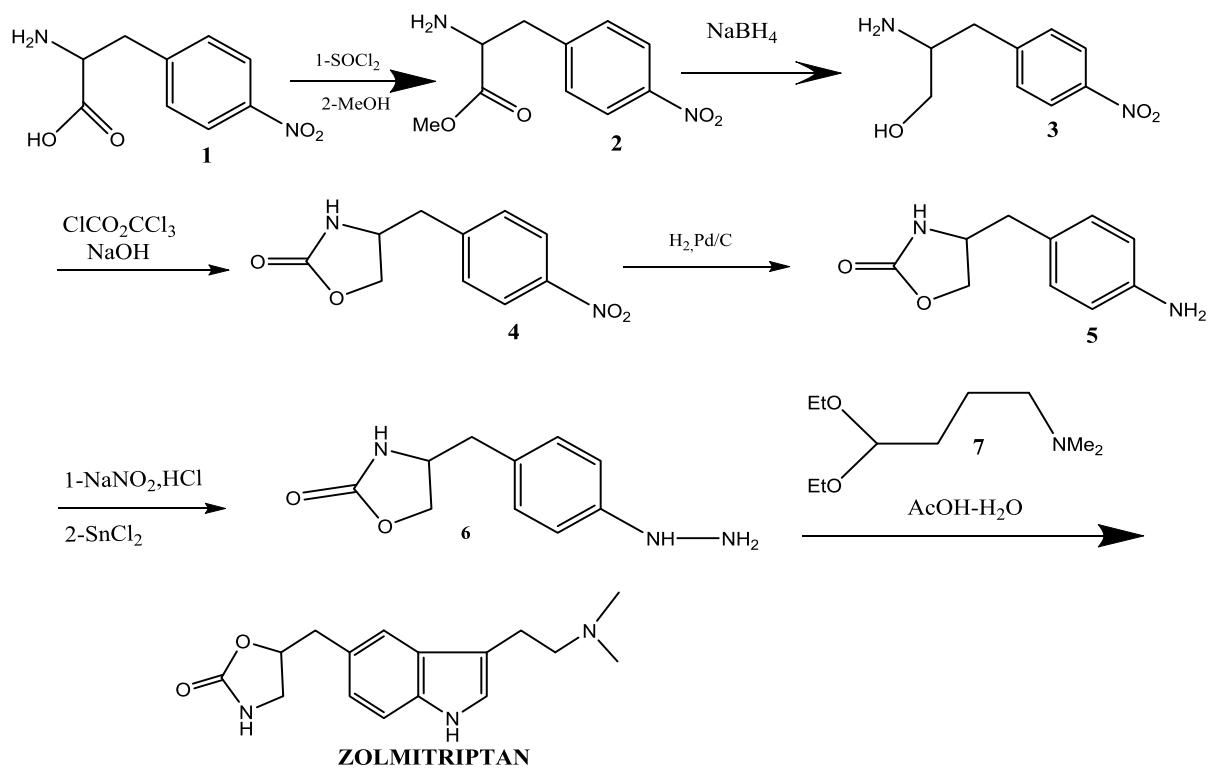


Schéma 3 : Synthèse organique du zolmitriptan.

II.2.3. Propriétés physico-chimiques

Le Zolmitriptan possède des propriétés physico-chimiques voisines de celle de son homologue le plus proche qui est le Sumatriptan. En effet, il présente pratiquement les mêmes caractères organoleptiques hormis la couleur qui est un peu différente. Il se présente ainsi sous la forme de poudre blanche ou presque blanche. Il est légèrement soluble dans l'eau en raison de 1.3mg/ml à 25°C. Dans certaines conditions, il devient soluble dans une solution de 0.1M d'acide chlorhydrique soient 33mg/ml à 25 °C. Son Pka est de 9.64±0.01 et sa température de fusion est de 136°C [76].

II.2.4. Mécanisme d'action

Le Zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs hydroxy-5-tryptamine (5-HT_{1B/1D}). Il présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}. Il montre une affinité peu importante (mesurée par dosage de radioligands) pour les

récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT₄; adrénnergiques alpha1, alpha2 ou bêta1; histaminiques H₁ et H₂; muscariniques ainsi que dopaminergiques1 ou dopaminergiques2; son effet pharmacologique sur ces mêmes récepteurs est minime. Le métabolite N-desméthyl du zolmitriptan présente également une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{1B/1D} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}.

Le Zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs hydroxy-5-tryptamine (5-HT_{1B/1D}). Il présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}. Il montre une affinité peu importante (mesurée par dosage de radioligands) pour les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT₄; adrénnergiques alpha 1, alpha 2 ou bêta1; histaminiques H₁ et H₂; muscariniques ainsi que dopaminergiques 1 ou dopaminergiques 2; son effet pharmacologique sur ces mêmes récepteurs est minime. Le métabolite N-desméthyl du zolmitriptan présente également une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{1B/1D} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} [76].

II.2.5. Relation structure activité

Comme avec le Sumatriptan, le Zolmitriptan possède des similitudes structurales avec la sérotonine. Il renferme en sa structure un noyau indole indispensable à l'activité sérotonomimétique [50].

On estime que l'activité du zolmitriptan dans le traitement de la migraine est attribuable à ses effets agonistes sur les récepteurs 5-HT_{1B/1D} des vaisseaux sanguins intracrâniens, y compris les anastomoses artério-veineuses, ainsi que sur les nerfs sensitifs du système trigéminal, qui entraînent une vasoconstriction crânienne et une inhibition de la libération des neuropeptides pro-inflammatoires [76].

II.2.6. Pharmacocinétique

Chez l'être humain, le Zolmitriptan, administré par voie orale, est absorbé vite et bien (64 %), et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 heures. La biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère est d'environ 40 %. Durant une migraine modérée ou grave, la moyenne de la C_{max} du zolmitriptan diminue de 25 % et le t_{max} moyen est de 0,5 heure, et ce, tant chez l'homme que chez la femme, comparativement aux valeurs obtenues chez ces mêmes sujets en dehors des périodes de migraine [76].

Le volume apparent moyen de distribution est de 7,0 L/kg. La fixation du zolmitriptan aux protéines plasmatiques pour la plage de concentrations de 10 à 1000 ng/L est de 25 %. Rien n'indique que l'administration répétée de doses pouvant atteindre 10 mg entraîne une accumulation de zolmitriptan.

Le zolmitriptan est éliminé en grande partie par la biotransformation hépatique, suivie d'une excrétion urinaire des métabolites. Les enzymes responsables du métabolisme du zolmitriptan ne sont pas encore complètement définies. La demi-vie d'élimination moyenne du zolmitriptan varie de 2,5 à 3 heures [71].

La biotransformation est inhibée par le propranolol et la cimétidine. Malgré l'importance des modifications des constantes pharmacocinétiques, aucune action de ces associations médicamenteuses sur la pharmacodynamie ou les effets indésirables n'a été mise en évidence. Cependant, sur un plan pratique, les posologies journalières du Zolmitriptan sont limitées à 5 mg en cas de traitement concomitant par la cimétidine ou le propranolol [76].

II.2.7. Indications thérapeutiques

Le zolmitriptan ne devrait pas être utilisé à visée prophylactique. Il est recommandé de prendre le comprimé le plus tôt possible dès l'apparition de la céphalée migraineuse. Cependant, le zolmitriptan est aussi efficace lorsqu'il est administré plus tard. Le zolmitriptan est inefficace lorsqu'il est administré au moment de l'aura. Il est déconseillé de l'administrer au stade de l'aura. Chez l'adulte la dose recommandée pour le traitement de la crise de migraine est de un comprimé à 2,5 mg. L'efficacité est significative dans l'heure suivant la prise du comprimé. Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Le zolmitriptan pourra être utilisé pour la crise suivante. Si un patient a été soulagé après la première dose mais que les symptômes de la migraine réapparaissent un deuxième comprimé peut être pris dans les 24 heures suivantes à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les 2 prises. Il est recommandé de ne pas dépasser la dose maximale de 10 mg par 24 heures [76].

Chez l'enfant (de moins de 12 ans) et chez les adolescents. (De 12 à 17 ans), l'utilisation de ZOMIG n'est pas recommandée chez les enfants car la sécurité et l'efficacité des comprimés de Zolmitriptan n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 12 ans. Démontrée dans un essai clinique contrôlé contre placebo, réalisé chez des patients âgés de 12 à 17 ans [76].

De même chez le sujet âgé (de plus de 65 ans), la sécurité et l'efficacité du Zolmitriptan chez ces personnes de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Pour l'insuffisant hépatique, la dose maximale à ne pas dépasser par jour est de 5 mg. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans l'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez l'insuffisant rénal aucun ajustement de dose n'est nécessaire [78].

II.2.8. Contre-indications

D'après les recommandations thérapeutiques du Vidal : Une hypersensibilité connue au Zolmitriptan ou à l'un des constituants, une hypertension modérée ou sévère et une hypertension légère non contrôlée sont une contre-indication. Cette classe de médicaments (agonistes des récepteurs 5HT_{1B/1D}) est associée à des vasospasmes coronariens, les patients atteints de cardiopathie ischémique ont été exclus des essais cliniques. Par conséquent, le médicament ne doit pas être administré en cas d'antécédents d'infarctus du myocarde ou pathologie cardiaque ischémique, de vasospasme coronarien (Angor de Prinzmetal) [78].

II.3. Naratriptan

Il est commercialisé sous le nom d'Amerge[®] par l'industrie pharmaceutique GSK. Il est disponible uniquement comme préparation orale, dans une tablette de 2,5 mg, et c'est facilement soluble dans l'eau.

II.3.1. Structure chimique

Le Naratriptan se présente sous forme de chlore hydrate de Naratriptan. C'est le 2-[3-(1 méthyl-pipéridine-4-yl)-1H-indol-5-yl]- acide éthane sulfonique chlorhydrate de méthylamide. Sa formule brute est le C₁₇H₂₅N₃O₂S•HCl et sa masse moléculaire est égale à 371.9 g/mol. Sa formule développée est représentée par la figure ci-dessous (**figure 14**) [80].

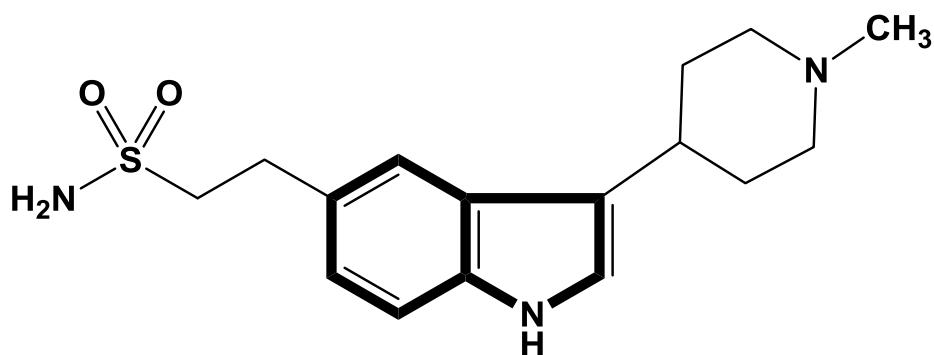


Figure 14 : Structure chimique du Naratriptan

II.3.2. Synthèse organique du Naratriptan

Le 5- bromoindole (**1**) est mis à réagir avec le 1-méthylpipéridin-4-one (**2**) au moyen de KOH dans le méthanol à la température ambiante pour donner la 5-bromo-3-(4-(hydroxy-1-méthylpipéridin-4-yl)-1H-indole (**3**), qui est traitée avec du HCl éthanolique, suivie d'une hydrogénéation en présence d'oxyde de platine pour donner la 5-méthylvinylsulfonamide au moyen d'acétate de palladium et de la tri-p-tolylphosphine dans du DMF chaud pour donner la (E)-N-méthyl-2-[3-(1-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine-4-yl)-1H-indol-5yl]vinylsulfonamide (**5**).

Le composé (**5**) est hydrogéné avec du H₂ sur Pd/C pour conduire au Naratriptan (schéma 4) [77].

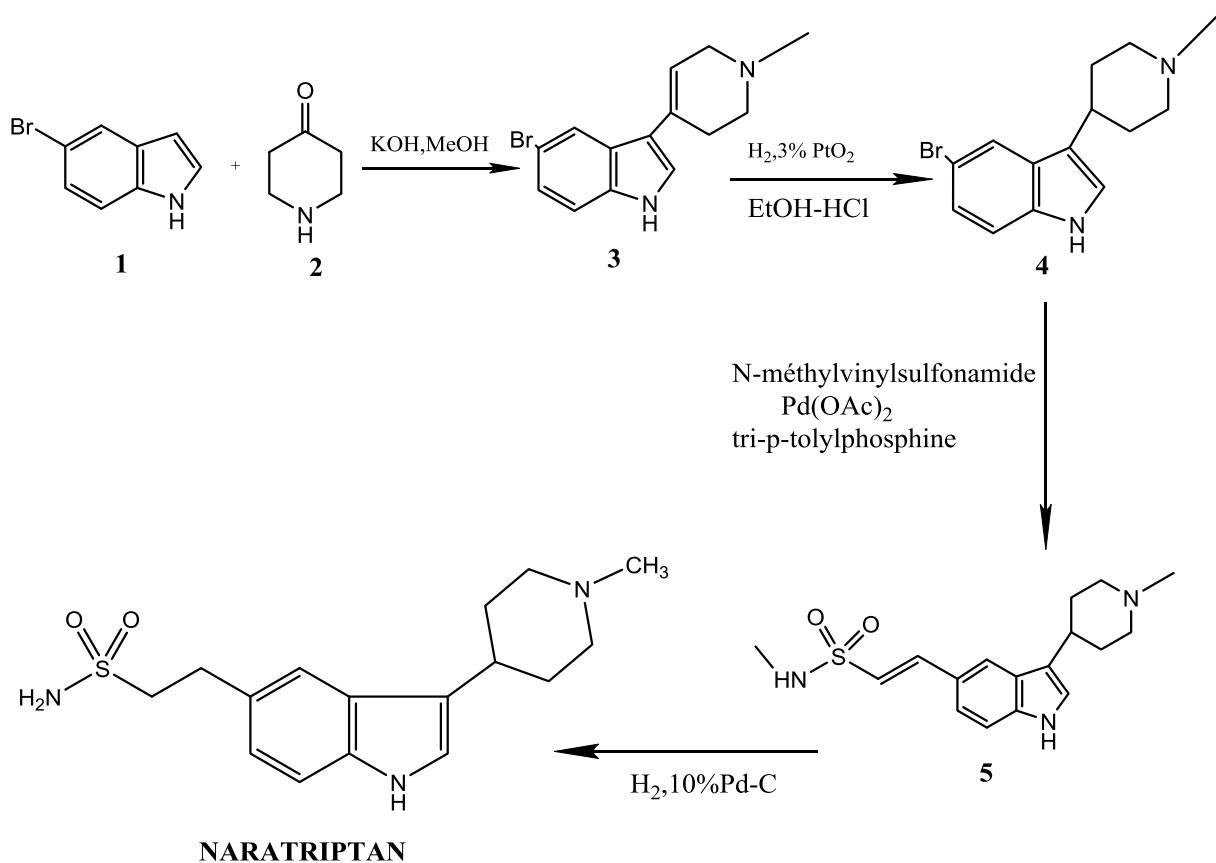


Schéma 4 : Synthèse organique du Naratriptan.

II.3.3. Propriétés physicochimiques

Le chlorhydrate de naratriptan est une substance solide microcristalline de couleur blanche à jaune pâle dont le point de fusion est de 246 C°. Sa solubilité dans l'eau (25 C°) est de 35 mg/mL. Son pKa est de 9,7 (pipéridinyle azoté), et son pH (solution aqueuse à 1 %) est de 6,3[79].

II.3.4. Mécanisme d'action

Le naratriptan est également actif sur les récepteurs de la sérotonine 5HT_{1B/D}. Ici, l'activité agoniste présynaptique entraîne une inhibition de la libération des neuropéptides de la douleur, en particulier le peptide apparenté au gène de la calcitonine et la substance P. Grâce à ce mécanisme, les triptans, et plus précisément le naratriptan, ont été montrés pour réduire l'extravasation du plasma dans l'espace dural, impliquant une réduction de l'activité inflammatoire [50].

De plus le Naratriptan inhibe l'activité du trijumeau. Ces deux effets montrent en quelque sorte l'action à la fois centrale et périphérique du Naratriptan. Il agit sur la céphalée migraineuse et sur les symptômes associés : nausées, photophobie et phonophobie.

Il n'y a pas d'affinité faible pour d'autres récepteurs de la sérotonine ou des récepteurs α , β , dopamine D₁ et D₂, muscariniques, opiacés et benzodiazépine. Naratriptan est plus lipophile que le sumatriptan et cela implique un plus grand potentiel pour la pénétration de la barrière hémato-encéphalique [80].

II.3.5. Relation structure – activité

Le Naratriptan est un agoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques vasculaires. Sa structure moléculaire est similaire à celle de la sérotonine avec notamment la présence d'un noyau indole. Cette classe de médicaments à l'avantage de l'ergotamine, également un agoniste de la sérotonine. L'ergotamine a une autre activité agoniste très répandue, et elle est une agoniste des récepteurs

de la dopamine D₁ et les récepteurs D₂ ont cru être responsables de l'induction de la nausée qui peut être due aussi à la migraine. Cette particularité découle de la présence du noyau méthyle pipérazine en para du groupement sulfonamide [80].

II.3.6. Pharmacocinétique

Naratriptan a une disponibilité biologique orale moyenne de 63% chez les hommes et 74% chez les femmes. Dans une étude 10 de 26 femmes en bonne santé qui prenaient à 2,5 mg du médicament, naratriptan a atteint une concentration maximale (Cmax) de 12,6 ng/mL à un temps (tmax) de 1.5 à 2 heures. Sa demi-vie d'élimination (t $\frac{1}{2}$) est de 5-5.5 heures. La Cmax est de 35-50%, plus bas encore chez les hommes. La pharmacocinétique absorbante est proportionnelle à la dose avec 5-7,5 et doses 10mg [80].

Pendant la migraine, le tmax atteint une valeur de 2,0 à 3,5 heures et ceci est probablement dû à la vidange gastrique retardée. Aucun effet n'a été trouvé sur d'autres paramètres pharmacocinétiques. Le Naratriptan a un grand volume de distribution (V d) allant de 170 à 200 L, avec 28 à 31% de protéine liante au-dessus de la gamme de concentration de 50-1000 ng/mL.

On l'élimine principalement dans l'urine 50% de la dose est excrété dans les urines en tant que la drogue inchangée et 30% en tant que métabolites hépatiques.

Ces métabolites sont inactifs et sont produits par de multiples isoenzymes du cytochrome P450. Ceci limite donc les risques d'interaction médicamenteuse [80].

II.3.7. Indications thérapeutiques

Naratriptan est indiqué pour le traitement de crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte. Il n'est pas destiné au traitement prophylactique de la

migraine ni au traitement de la migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique. L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies pour la céphalée vasculaire de Horton, qui survient chez des sujets plus âgés, surtout de sexe masculine [79].

❖ Chez la personne âgée

L'innocuité et l'efficacité du naratriptan n'ont pas été étudiées adéquatement chez les personnes de plus de 65 ans. On sait que le naratriptan est éliminé en bonne partie par les reins et il se peut que le risque d'effets indésirables avec ce médicament soit plus élevé chez les patients âgés dont la fonction rénale est réduite. De plus, les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction hépatique, une coronaropathie ou une hausse prononcée de la tension artérielle. Les études cliniques sur le naratriptan n'incluent pas de sujets de plus de 65 ans. Son emploi chez les personnes âgées n'est donc pas recommandé.

❖ Chez l'adolescent (12-17 ans)

Les comprimés du naratriptan (AMERGE®) administrés à des doses uniques de 0,25 mg, 1,0 mg et 2,5 mg ne se sont pas révélés plus efficaces qu'un placebo chez les adolescents (de 12 à 17 ans). De plus, l'innocuité d'AMERGE® chez les adolescents n'a pas été établie. Par conséquent, l'emploi de ce médicament chez les adolescents n'est pas recommandé.

❖ Chez les enfants (<12 ans)

L'innocuité et l'efficacité du naratriptan (AMERGE®) n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 12 ans. L'emploi de ce médicament chez ce groupe d'âge n'est donc pas recommandé [79].

II.3.8. Effets indésirables

Chez les patients sans contre-indications, le Naratriptan apparaît être remarquablement sûr et bien toléré à la dose de 2,5 mg. Aucun événement indésirable grave n'a été noté dans l'essai d'efficacité, et les seuls événements indésirables signalés plus fréquemment que le placebo pour tous les essais contrôlés sont la douleur et la pression Sensation (4%), la sensation atypique (4%), la paresthésie (2%), les nausées (5%), les étourdissements (2%), la somnolence (2%), le malaise (2%) et la sensibilité au bruit (3%). Certains de ces effets indésirables, en particulier le malaise et la somnolence, peuvent concerner la résolution de la migraine plutôt que le médicament lui-même [80].

II.3.9. Contre-indications

Le Naratriptan est un vasoconstricteur cérébral puissant. Il est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie vasculaire cérébrale, y compris un accident vasculaire cérébral ou une attaque ischémique transitoire. Il est aussi interdit de l'utiliser dans la migraine basilaire ou hémiplégique, probablement en raison de cette vasoconstriction. De même grâce à son potentiel limité de vasoconstriction systémique, il est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents de maladie vasculaire coronaire ou périphérique, y compris l'histoire de l'angine de poitrine [1].

Pour les patients avec des facteurs de risque significatifs des maladies cardiovasculaires. Ces facteurs de risque comprennent l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète, et les antécédents familiaux de maladie coronarienne. Cependant, le fabricant énumère également comme facteurs de risque l'obésité, le tabagisme, l'homme âgé de plus de 40 ans et femme atteinte de ménopause chirurgicale ou physiologique. Ces derniers facteurs semblent plus équivoques et importants que s'ils existent en combinaison [79].

Le naratriptan est contre-indiqué dans une hypertension non contrôlée, une insuffisance rénale ou hépatique sévère ou une utilisation dans les 24Heures d'un autre agent de type triptan ou ergot, y compris le methysergide. Les patients qui présentent des effets indésirables suggérant une vasoconstriction, comme le phénomène de Raynaud ou l'intestin ischémique, devrait être évalué pour l'athérosclérose ou une prédisposition au vasospasme. Il n'existe aucune preuve dans les études animales de cancérogenèse, de mutagenèse ou d'altération de la fertilité [80].

II.4. Frovatriptan

Il est produit par de nombreuses industries pharmaceutiques notamment l'industrie TEVA qui le commercialise sur le nom de FROVA®. Le brevet est détenu par les laboratoires Vanguard Medica qui sont les premiers à le développer sous le nom de MIGUARD®. Sa structure chimique est proche de la sérotonine comme pour les autres triptans (**figure 15**).

II.4.1. Structure organique

Le succinate de Frovatriptan est dénommé chimiquement R-(+)-3-méthylamino-6-carboxamido-1, 2, 3,4-tétrahydrocarbazole. Sa formule brute est C₁₄H₁₇N₃O.C₄H₆O₄.H₂O et sa masse moléculaire est égale à 379.4 g/mol [1].

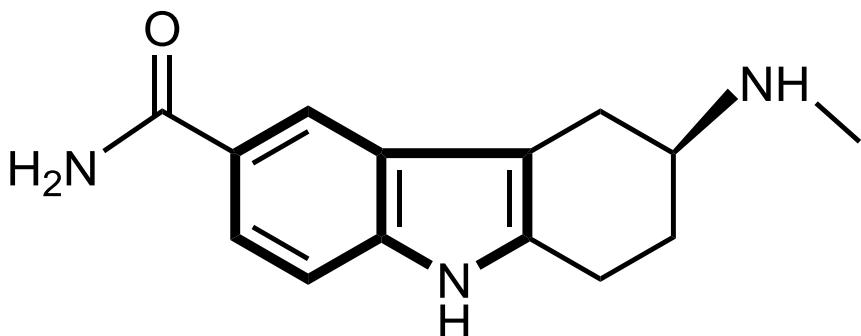


Figure 15 : Structure chimique du Frovatriptan

II.4.2. Synthèse organique

La synthèse débute par la réaction entre le chlorhydrate de 4-cyanophenylhydrazine (**1**) et la 4-benzyloxy-cyclohexanone (**2**) dans l'acide acétique pour donner le composé 3-benzyloxy-6-cyano-1, 2, 3,4-tétrahydrocarbazole, qui est ensuite traité avec du chlorure de tosyle en présence de pyridine pour donner le tétrahydrocarbazole tosylé (**4**). Le groupe tosylxy est ensuite éliminé par traitement avec de la méthylamine pour fournir le 3-méthylamino-6-cyano-1, 2, 3,4-tétrahydroxycarbazole (**5**). Ce dernier est protégé pour donner le composé 3-tert-butyloxycarbonylmethylamino-o-cyano-1, 2, 3,4-tétrahydrocarbazole (**6**), qui à son tour est oxydé avec du peroxyde d'hydrogène pour conduire au frovatriptan (**schéma 5**).

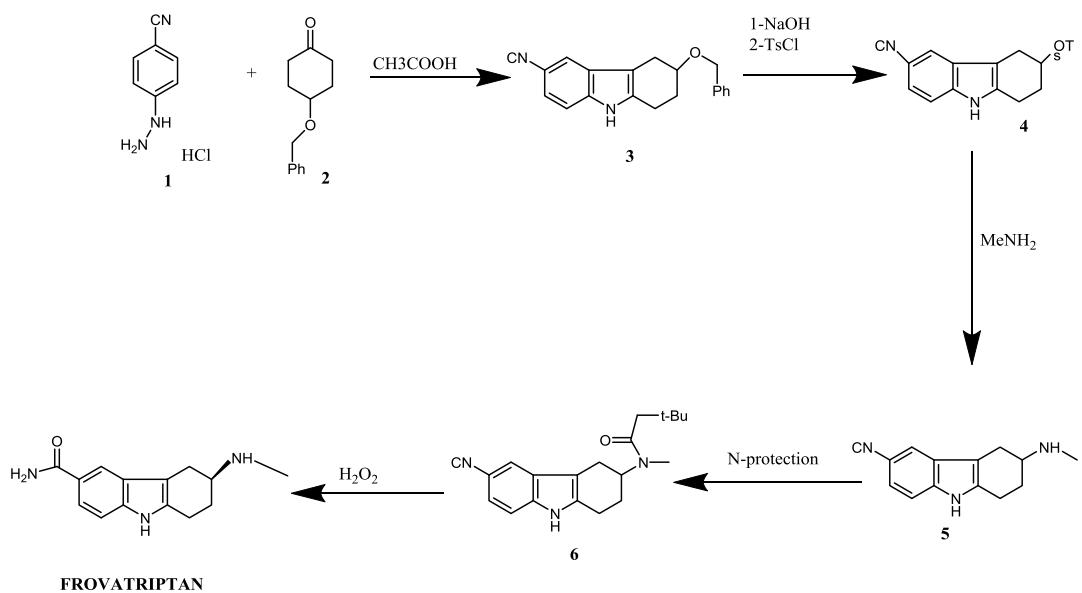


Schéma 5 : Synthèse organique du frovatriptan.

II.4.3. Propriétés physicochimiques

Le monohydrate de monosuccinate de frovatriptan est une poudre blanche à grisatre et soluble dans l'eau. Sa solubilité aqueuse est supérieure à 100 mg/mL à un pH de 3 ou plus. Son point de fusion varie de 165° à 172 °C. La valeur de pKa est de 9,93. Il n'est pas hygroscopique. Aucun signe de polymorphisme n'a été détecté [81].

II.4.4. Mécanisme d'action

Frovatriptan est un agoniste sélectif du récepteur 5-HT avec une forte affinité et une importante pour les récepteurs de type 5-HT_{1B} et de 5HT_{1D}. Il a également une affinité modérée pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1F} et 5-HT₇ [84].

Le mécanisme d'action du frovatriptan passe par les récepteurs de 5-HT_{1B}. En effet, sa fixation sur ce type de récepteur empêche la dilatation excessive des artères (méningitiques) intracrâniennes et extracérébral. L'agonisme des récepteurs présynaptiques de 5-HT_{1D} peut également être en jeu, car il pourrait réduire la vasodilation et inflammation en bloquant le dégagement des peptides proinflammatoires vasoactifs des neurones perivasculaire de trigéminal. La vasodilation des artères intra et extra crânien a été observé en association avec l'aura migraineuse et avec le mal de tête de la migraine, bien qu'il y ait incertitude quant à son rôle dans la survenue de la migraine [82].

II.4.5. Relation structure activité

Communément aux autres triptans, le Frovatriptan renferme en sa structure un noyau indole indispensable à l'activité serotoninomimétique au niveau des récepteurs 5HT_{1B/D} cérébraux. Le frovatriptan ne produit aucun effet notable sur l'activité des canaux médiés par le GABA A pas plus qu'il n'a d'affinité notable pour les sites de liaison des benzodiazépines [79].

Concernant les modifications structurales, nous avons le remplacement de la chaîne alkyle par un cycle isostère. Ceci permet d'augmenter la lipophilie et d'avoir une meilleure biodisponibilité. Nous avons aussi le remplacement du groupement hydroxyle par une fonction amide. La présence du cycle permet d'avoir une molécule rigide et de plus la sélectivité pour les récepteurs 5-HT méningés est augmentée [77].

II.4.6. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'absorption du Frovatriptan après une seule dose orale de frovatriptan 2,5 mg de volontaires est présentée dans le tableau. Bien que le frovatriptan soit environ 2 fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes, aucun ajustement de la dose n'est requis chez les femmes, car il n'y a pas d'effets cliniquement importants d'une exposition plus élevée sur l'efficacité ou la sécurité. Dans tous les groupes d'âge adulte, le délai atteindre Cmax (tmax) est d'environ 2-3 heures. Les aliments n'ont aucun effet sur la biodisponibilité du frovatriptan, bien que le tmax ait été prolongé de plus de 1 heure lorsqu'il était administré avec des aliments. Par conséquent, il est recommandé que le frovatriptan soit pris avec de l'eau [1].

Chez les patients atteints de migraine, la Cmax pendant et entre les crises de migraine était de 2,6 et 2,4 ng / mL chez les hommes et de 5,4 et 5,0 ng / mL chez les femmes, indiquant qu'il n'y a pas de changement dans l'exposition au frovatriptan lors d'une attaque [85].

La biodisponibilité du frovatriptan oral était d'environ 20% chez les hommes et de 30% chez les femmes. Après le frovatriptan intraveineux 0,8 mg, le volume de distribution du frovatriptan est de 4,2 L chez les hommes et de 3,0 L chez les femmes, ce qui indique qu'il existe une répartition minimale du frovatriptan en dehors de l'espace vasculaire. Dans les études sur les animaux, le frovatriptan n'a qu'une capacité limitée de traverser la barrière hémato-encéphalique, avec des concentrations maximales dans le cerveau environ 10% de celles du sang. La liaison du Frovatriptan aux protéines sériques est faible (15%), ce qui laisse penser que les interactions avec des médicaments qui se lient aux protéines sériques sont peu probables [83].

In vitro, le cytochrome P450 1A2 semble être la principale enzyme intervenant dans le métabolisme du frovatriptan. À la suite de l'administration d'une dose unique de frovatriptan radiomarqué à 2,5 mg à des hommes et à des femmes en

bonne santé, 32 % de la dose a été récupérée dans l'urine et 62 % dans les fèces. Les composés radiomarqués excrétés dans l'urine étaient du frovatriptan inchangé, du frovatriptan hydroxylé, du N-acétyl desméthyl frovatriptan, du N-acétyl desméthyl frovatriptan hydroxylé et du desméthyl frovatriptan, avec plusieurs autres métabolites mineurs. Le desméthyl frovatriptan possède une affinité plus faible pour les récepteurs 5-HT_{1B/1D} comparativement au composé d'origine. Le métabolite N-acétyl desméthyl ne possède aucune affinité notable pour les récepteurs 5-HT. L'activité des autres métabolites reste à déterminer [81].

II.4.7. Indications et utilisations

Le frovatriptan est un médicament utilisé dans le traitement spécifique des migraines. Il ne traite pas un mal de tête qui a déjà commencé. De même, il n'est pas en mesure d'empêcher la survenu des maux de tête ou de réduire le nombre d'attaque. Le frovatriptan ne devrait pas être utilisé pour traiter une céphalée de tension commune, un mal de tête qui provoque la perte de mouvement sur un côté du corps ou de tout mal de tête différente des migraines habituelles [81].

Certaines études ont montré l'efficacité du frovatriptan dans le traitement et la prophylaxie des migraines menstruelles. En effet le frovatriptan 2,5 mg est efficace à court terme dans la thérapie pour la migraine menstruelle. Il a une longue durée de vie (26 heures) qui est associée à une longue durée d'action et, dans une méta-analyse récente, un faible risque de récidive de maux de tête. Il présente également un bon profil de tolérance et de sécurité. Ces caractéristiques particulières du frovatriptan suggère qu'il pourrait être adapté à la prophylaxie migraines associées aux menstrues (MAM), surtout parce que ces attaques ont tendance à se prolonger et à se reproduire [84].

II.4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables de la frovatriptan sont semblables à ceux des autres triptans. Le Frovatriptan 2,5 mg est comparé favorablement au sumatriptan 100 mg avec des pourcentages comparatifs: vertiges 5,2 vs 5,8; Nausées 3,8 vs 7,9; douleur abdominale 1,9 vs 3,5; sécheresse de la bouche 1,5 vs 2,3; douleur squelettique 1,5 vs 3,7; douleur thoracique 1,3 vs 2,9; Somnolence 1,0 vs 2,7; Vomissements 0,6 contre 2,5; Asthénie 0,4Vs 2,3. Les effets néfastes du frovatriptine dans cette étude sont similaires au placebo [83].

D'autres effets néfastes sont également répertoriés. Ils s'agissent des accidents cardiaques graves, parfois mortels, survenant après l'emploi d'autres agonistes des récepteurs 5-HT1. Ces accidents, extrêmement rares, se produisent principalement chez des patients qui présentaient des facteurs de risque prédictifs d'une coronaropathie. Parmi les accidents rapportés, on peut noter l'angiospasme coronarien, l'ischémie passagère du myocarde, l'infarctus du myocarde, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire.

II.4.9. Contre-indications

Le succinate de frovatriptan est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents, des signes ou des symptômes de cardiopathie ischémique comme l'angine de poitrine, de syndromes vasculaires cérébraux tels que les accidents vasculaires cérébraux ou périphériques, de valvulopathie ou d'arythmies cardiaques (en particulier la tachycardie). Il est également interdit de l'utiliser en présence de maladie cardiovasculaire sous-jacente importante (maladie athéroscléreuse, cardiopathie congénitale [82].

II.4.10. Interactions médicamenteuses

In vitro, le frovatriptan n'induit ou n'inhibe pas le CYP1A2 ou d'autres enzymes CYP dans une mesure significative. C'était un faible inhibiteur de la mono

amino oxydase (MAO), mais seulement à des concentrations élevées. Par conséquent, le frovatriptan a un faible potentiel d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. Le frovatriptan oral 2,5 mg administré en même temps que les inhibiteurs du CYP1A2 ont augmenté l'exposition systémique du frovatriptan, bien qu'aucune interaction cliniquement importante n'a été détectée. Ainsi lors de la coadministration avec le propanolol, Cmax du frovatriptan augmente de 25%, et lors de la coadministration avec l'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (SSRI) fluvoxamine (un inhibiteur de CYP1A2 très puissant), la Cmax du frovatriptan atteint une valeur de 49%. Les contraceptifs oraux combinés inhibent également le CYP1A2 et les concentrations sanguines de frovatriptan ont été 30% plus élevées chez les femmes prenant ces contraceptifs [85].

II.5. Rizatriptan

II.5.1. Structure chimique

Le rizatriptan existe sous forme de benzoate de rizatriptan. Il est connu sous le nom commercial de MAXALT® produit par l'industrie pharmaceutique MERCK. C'est un agoniste des récepteurs sélectifs de 5-hydroxytryptamine 1B/1D (5-HT_{1B} / 1D). Sa formule brute est C₁₅H₁₉N₅ • C₇H₆O₂, et un poids moléculaire de la base libre de 269,4. Le benzoate de Rizatriptan est décrit chimiquement comme: monobenzoate de N, N-diméthyl-5- (1H-1, 2,4-triazol-1-ylméthyl) - 1Hindole-3-éthanamine et sa formule structurale est représentée par la figure ci-dessous [86].

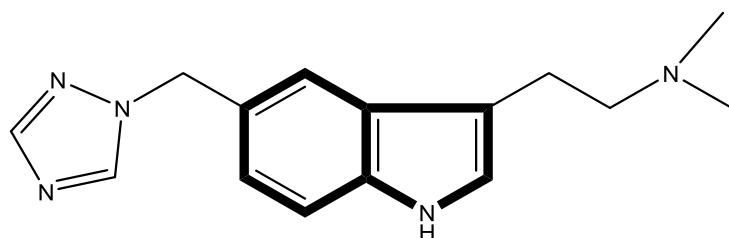


Figure 16 : Structure chimique du rizatriptan

II.5.2. Synthèse organique

La synthèse se fait en 4 étapes. D'abord on a la condensation (1) de 1, 2,4-triazole avec du bromure de 4-nitrobenzyle pour obtenir du 1-(4-nitrophényl) méthyl-1, 2,4-triazole. Ensuite on a la réduction (2) du 1-(4-nitrophényl) méthyl-1, 2,4-triazole pour obtenir du 1-(4-aminophényl) méthyl-1, 2,4-triazole. Par la suite on assiste à la conversion(3) de 1-(4-aminophényl) méthyl-1, 2,4-triazole en chlorhydrate de 1-(4-hydrazinophényl) méthyl-1, 2,4-triazole. Enfin on a la condensation (4) du dérivé hydrazine avec du 4-(diméthylamino) butanaldiéthylacétal pour obtenir du rizatriptan et (5) la salification du rizatriptan en benzoate de rizatriptan (**schém**) [90].

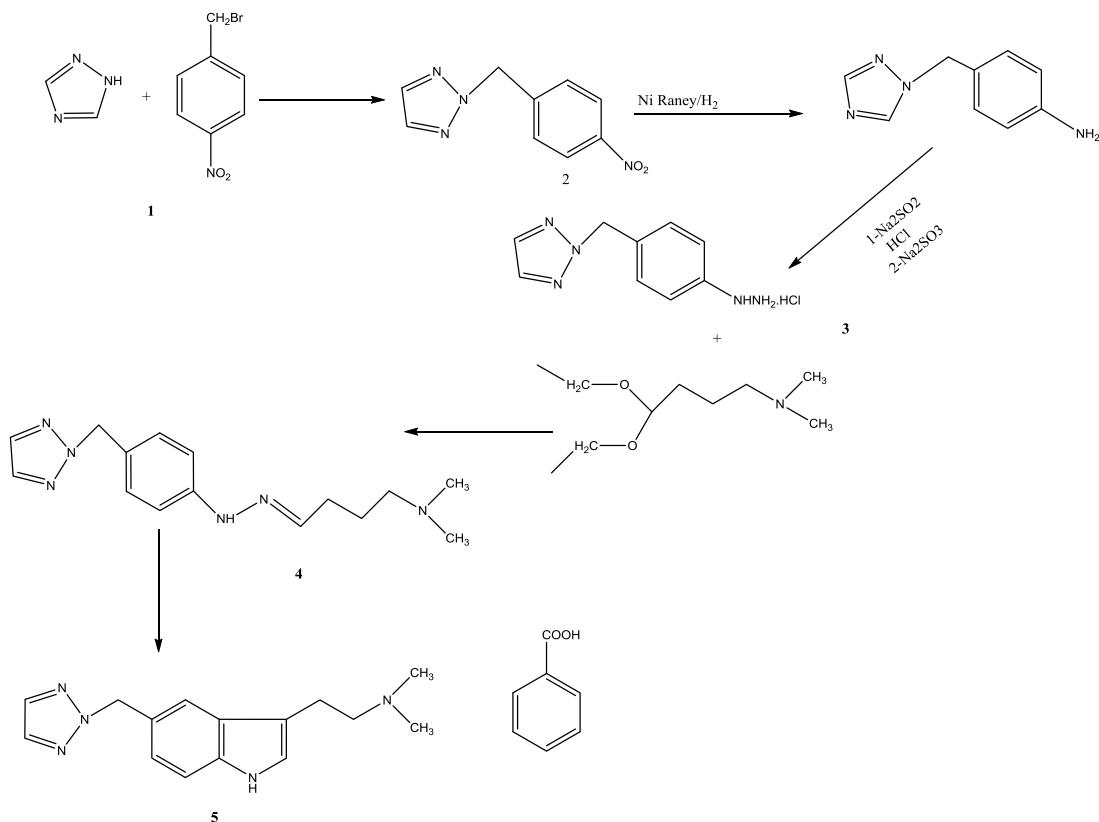


Schéma 6 : synthèse organique du rizatriptan.

II.5.3. Propriétés physicochimiques

Le benzoate de Rizatriptan est un solide cristallin blanc à blanc cassé qui est soluble dans l'eau à environ 42 mg par ml à 25 °C [86].

II.5.4. Mécanisme d'action

Le Rizatriptan est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B} / 1D. Dans une étude de liaison de radioligand utilisant des récepteurs clonés par l'homme exprimés dans des lignées de cellules gliales C6, le rizatriptan se lie de manière puissante au récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}. Il n'y a pas de différences majeures entre les triptans pour leur affinité aux récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}. Le rizatriptan a une affinité faible pour les sous-types de récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F} et le récepteur 5-HT₇, et aucune affinité significative pour les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃, α et β -adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques, Les récepteurs muscariniques ou benzodiazépine [87].

Ainsi les études précliniques réalisées dans ce contexte montrent que l'action du rizatriptan se situe principalement sur les récepteur 5-HT1B, et se traduit par une vasoconstriction des artères méningées. De même, il apparait que le rizatriptan réduit considérablement le flux sanguin cérébral et le volume artériel. Cette même étude montre que le rizatriptan ne modifie pas la vitesse du flux sanguin cérébral pendant les attaques chez les patients atteints de migraine sans aura [88].

Contrairement aux autres triptans, pour favoriser la contraction des artères coronaires humaines, le rizatriptan doit être utilisé à concentrations plasmatiques très élevées (700-1000 nM) de telle sorte qu'il est considéré comme peu probable à causer une ischémie myocardique aux doses thérapeutiques (**figure 17**).

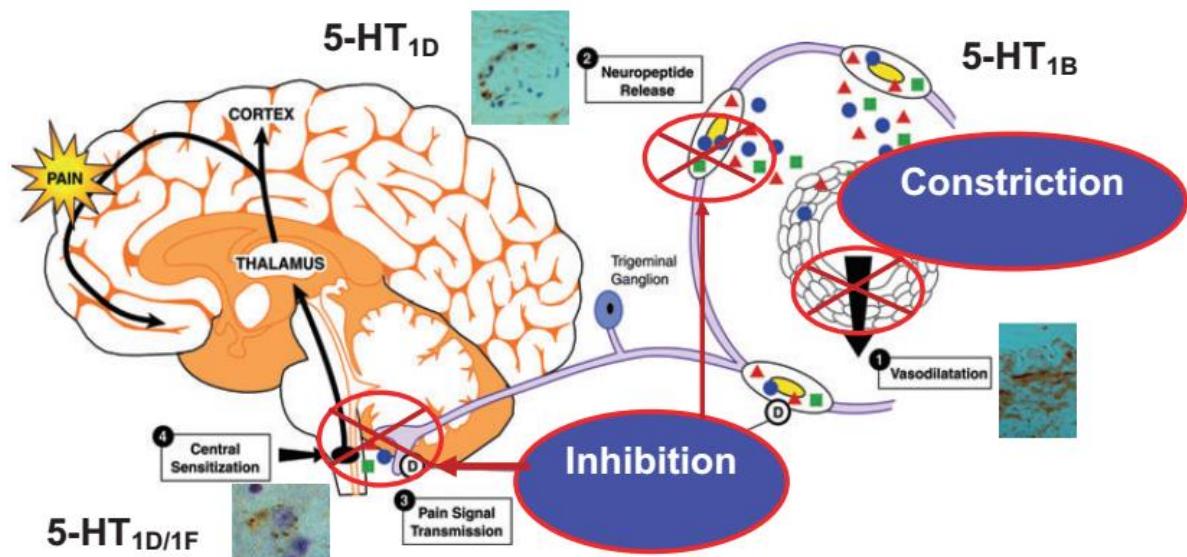


Figure 17 : Mécanisme d'action du rizatriptan [89]

II.5.5. Relation structure activité

Comme les autres triptans, le rizatriptan possède un noyau indole indispensable à son action au niveau des récepteurs 5-HT.

II.5.6. Pharmacocinétique

❖ Absorption et distribution

L'absorption est facile et rapide par voie orale au niveau du tractus gastro-intestinal ($\approx 90\%$) avec une biodisponibilité globale d'environ 45%. Cette absorption est proportionnelle à la concentration. Le temps moyen pour le Cmax après une administration d'une dose unique du rizatriptan de 2.5-60mg est de 0.7-2.1 heures.

Le rizatriptan est étroitement lié aux protéines plasmatiques (14%). Le volume de distribution est d'environ 140 litres chez les hommes et 110 litres chez les femmes [87].

❖ Métabolisme et élimination

La principale voie métabolique du rizatriptan est la désamination oxydative par la monoamine oxydase-A (MAO-A), qui conduit à la formation du métabolite acide indole-acétique, un dérivé qui n'est pas actif au site du récepteur 5-HT_{1B/1D}. On a observé à moindre degré la formation de N-monodesméméthyl-rizatriptan, un métabolite dont l'activité au niveau du récepteur 5-HT_{1B/1D} est semblable à celle de la molécule mère. La concentration plasmatique du N-monodesméméthyl-rizatriptan représente environ 14 % de celle de la molécule mère; leur vitesse d'élimination est par ailleurs similaire.

L'excretion est urinaire par désamination oxydative. Ainsi environ 14 % de la dose orale de rizatriptan est excrétée inchangée dans l'urine, et 51 % est excrétée sous forme d'acide indole-acétique, indiquant un métabolisme de premier passage important [86, 88].

II.5.7. Indications

Le benzoate de rizatriptan est indiqué dans le traitement des crises de migraine avec ou sans aura .il n'est pas indiqué pour le traitement prophylactique de la migraine, ni pour le traitement de la migraine basilaire, ophtalmique ou hémiplégiique [86].

II.5.8. Dosage et utilisations

Le rizatriptan est disponible sous formes de comprimés dosés à 10mg et sous forme de cachés ultra fondant de 5-10mg. Selon les données obtenues par certaines prescriptions aux Etats-Unis, il a été recommandé que la dose initiale soit de 5 ou 10mg. La sélection de la dose doit être effectuée par patient dans la mesure où la réponse peut varier d'un patient à l'autre. En cas de recrudescence des maux de tête, les doses supplémentaires seront administrées par intervalle de 2 heures. Il n'est nécessaire de faire des ajustements posologiques selon l'âge [87].

II.5.9. Effets indésirables

Les effets secondaires suivant ont été reporté lors des études cliniques ou après la mise sur le marché. Il s'agit : des réactions d'hypersensibilité, la désorientation, l'insomnie, la nervosité, les convulsions, les palpitations, la tachycardie. On note aussi d'autres effets indésirables comme les ischémies vasculaires périphériques et coliques accompagnée d'une douleur abdominale et d'une diarrhée sanguine observés suite à la commercialisation du médicament [86].

II.5.10. Contre-indications

Le rizatriptan ne doit être utilisé chez les patients qui sont prédisposés aux maladies cardiovasculaires notamment l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine, ou qui ont un risque élevé d'accident vasculaire cérébral. De plus il est interdit de l'utiliser en association avec un autre agoniste 5-HT ou certains alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle tels que le dihydroergotamine et le méthylsergide. Le rizatriptan est également contre indiqué chez les patients qui ont une migraine ophtalmique, basilaire et hémiplégique. Il en est de même pour les personnes souffrant d'une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale [86].

II.5.11. Interactions médicamenteuses

L'utilisation du rizatriptan avec certain médicaments est à l'origine de nombreuses interactions. Elles entraînent une baisse considérable voire une absence de réponse. Ainsi la prise concomitante du médicament avec les dérivés de l'ergot de seigle comme la dihydroergotamine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase -A (moclobémide), et les bêta-bloquants (propanolol) augmente la concentration plasmatique du médicament et entraînent une majoration de l'activité thérapeutique. Il existe d'autre interaction avec les

contraceptifs oraux et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [86].

II.6. Almotriptan

L'almotriptan est un agoniste des récepteurs 5-HT de second génération. Il est produit par de nombreux laboratoires comme Almirall Prodesfarma qui le commercialise sous le nom de ALMOGRAN® et les laboratoires Johnson-Johnson qui en font le générique sous le nom de AXERT® (voir **figure 18**)

II.6.1. Structure chimique

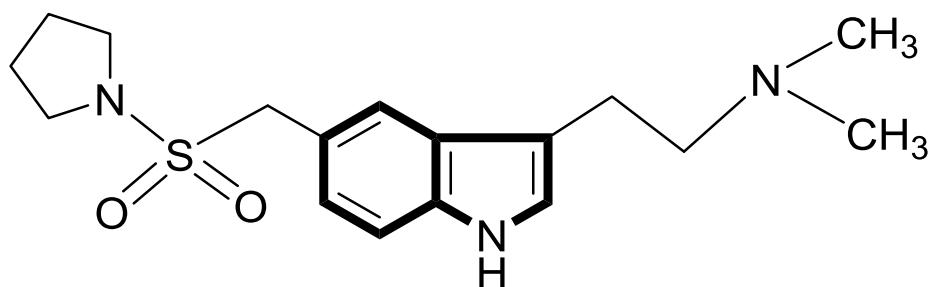


Figure 18 : Structure chimique de l'almotriptan

L'almotriptan se caractérise par la présence d'un noyau indolique associé à un groupement 2-diméthylaminoéthyle en position 3 et un groupement pyrrolidin-1-ylsulfonylméthyle en position 5 [91]. Il est commercialisé sous forme de malate d'almotriptan de formule chimique est le hydroxybutanedioate de 1-[[3-[2-(diméthylamino) éthyle]-1H-indol-5-yl]-méthyl] sulfonyl]-pyrrolidine dont la formule moléculaire est $C_{17}H_{25}N_3O_2S-C_4H_6O_5$; sa masse moléculaire est égale à 469,56 g.mol⁻¹[92].

II.6.2. Synthèse organique

Un certain nombre d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1D}, contenant un noyau de tryptamine avec un groupe sulfamoylméthyle à la 5-position, ont été synthétisés à l'aide de la réaction de Fischer. En utilisant la modification de Grandberg,

Bosch et al, l'hydrazine conduit à la formation de la tryptamine en présence de l'acétal [93]. Les laboratoires Almirall sont les détenteurs du brevet numéro 2.084.560 qui révèle que la conversion de l'almotriptan à ses sels d'addition acide organique ou inorganique comme le malate s'opere en milieu éthanolique. Le brevet US007943784B2 montre que la préparation de l'Almotriptan passe par une étape de décarboxylation en utilisant un solvant organique inerte et en présence de dérivé de cuivre comme catalyseur. Ce dernier brevet est détenu par les laboratoires MATRIX dont les principaux inventeurs sont Chava et al. [94]. Nous allons décrire cette dernière procédé dans notre thèse.

La réaction commence par une diazotation de l'aniline (1) suivit de sa réduction avec le SnCl₂ au sulfamoyphénylhydrazine (2). Le traitement avec du 4-chlorobutyraldéhyde acétate de diéthyle (3) dans du HCl tamponné conduit à la tryptamine (4). Par la suite, la tryptamine est diméthylée en présence du formaldehyde-borohydrure de sodium et de l'éthanol pour donner l'Almotriptan (5) [93] (schém.7).

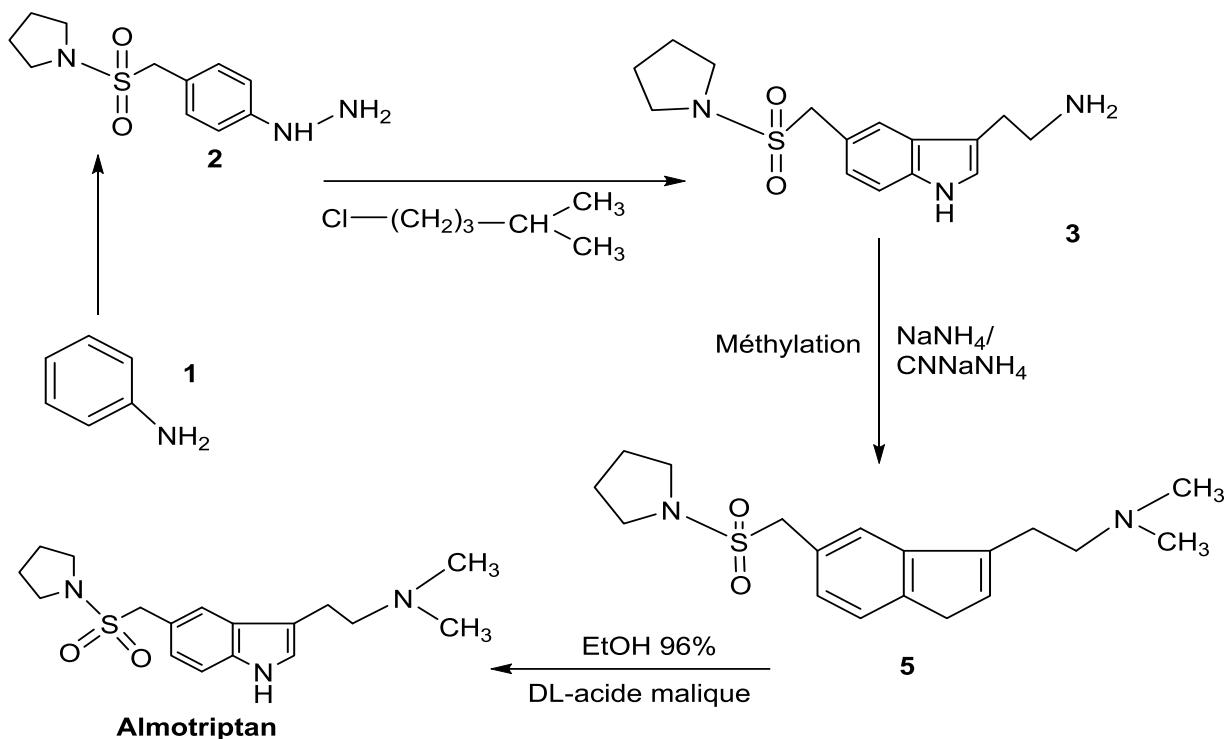


Schéma 7 : Synthèse organique de l'Almotriptan

II.6.3. Propriétés physico-chimiques

Le malate d'almotriptan est une poudre cristalline blanche à légèrement jaune. Il est facilement soluble dans l'eau et le méthanol, mais pratiquement insoluble dans l'éthanol et le chlorure de méthylène ; son pKa : 8,77 à 22 ± 2 °C et son point de fusion est compris entre 167 à 173 °C [92].

II.6.4. Mécanisme d'action

L'Almotriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B/1D} utilisé dans la prise en charge du mal de tête de migraine. Contrairement aux autres triptans, l'almotriptan possède une grande affinité et spécificité aux récepteurs 5-HT_{1B/D} vasculaires cérébraux et une faible affinité aux autres types de récepteurs tels que les 5-HT_{1A} et 5-HT₇. Ceci fait qu'il présente moins d'effets indésirables d'hypertension par une action centrale [94].

II.6.5. Pharmacocinétique

❖ Absorption et Distribution

L'almotriptan est bien absorbé après l'administration orale. La biodisponibilité moyenne absolue par voie orale est d'environ 70 % et on obtient des concentrations plasmatiques maximales d'environ 40 ng/ml entre 1 et 3 heures après l'administration d'une dose unitaire de 12,5 mg. La distribution de l'almotriptan est importante. La fixation de l'agent aux protéines est minimale (environ 35 %) et le volume de distribution apparent moyen est d'environ 180 à 200 litres [95].

❖ Métabolisme et Elimination

L'almotriptan est métabolisé *in vivo* principalement par oxydation par la monoamine oxydase A puis par le cytochrome P₄₅₀ (CYP) (isoenzymes 3A4 et 2D6) et accessoirement par la flavine monooxygénase enproduisant trois composés: l'acide indolacétique et son conjugué glucuronide et le produit de pyrrolidine. Ce dernier est oxydé autour 30% -40% de la dose est excrétée dans l'urine inchangée, 27% est métabolisé par la monoamine oxydase-A, et un petit pourcentage est métabolisé par le CYP [95].

II.6.6. Indications

L'almotriptan est indiquée dans le traitement de la migraine avec ou sans aura.

❖ Chez l'adulte

On l'administre dans la prise en charge de la migraine en général. Il n'est pas utilisé dans la prévention et le traitement de la migraine hémiplégique, ophtalmique et basilaire [92].

❖ L'Enfant (moins de 12 ans)

En l'absence de données pour l'utilisation du médicament à cet âge, son utilisation est donc interdit pour traiter les crises de migraine [92].

❖ L'Enfant (de 12ans à 17 ans)

L'almotriptan est indiqué dans le traitement aigue de la céphalée migraineuse avec ou sans aura chez les adolescents de 12 à 17 ans ayant des antécédents de crises de migraine. Son efficacité sur les autres signes autres que la céphalée reste à démontrer [92].

❖ Chez la personne âgée

En raison de la diminution de certaines fonctions physiologiques, il est primordial d'effectuer un ajustement posologique en fonction de l'état du patient [92].

II.5.12. Dosage et utilisation

L'efficacité et la tolérabilité de l'almotriptan ont été étudiées dans de nombreux essais randomisés contrôlés qui ont totalisé plus de 4800 adultes avec des attaques de migraine modérées ou sévères. Son efficacité est significativement plus importante que le placebo et atténue les nausées, la photophobie et la phonophobie liées aux crises de migraine. L'almotriptan a une efficacité similaire à celle d'une dose standard de sumatriptan, d'un autre médicament triptan et de moins d'effets indésirables [95]. La dose unique initiale à administrer chez l'adulte et l'adolescent (12 -17 ans) est de 6.25 mg -12.5 mg répétée 2 heures après la première prise. Il faut au maximum 2 doses par 24 heures ou le traitement de 4 crises de migraine par mois. Il est nécessaire d'effectuer des reajustement posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique avec une dose initiale réduite de 6.25 mg et une dose journalière au maximum 12.5mg [96].

II.7. Elétriptan

L'élétriptan est un triptan de deuxième génération destiné au traitement des migraines. Il existe sous forme de bromhydrate d'élétriptan. Il est commercialisé et fabriqué par les laboratoires Pfizer. Il est vendu aux États-

Unis et au Canada sous la marque Relpax® et dans plusieurs autres pays sous le nom de marque Relert®.

II.7.1. Structure chimique

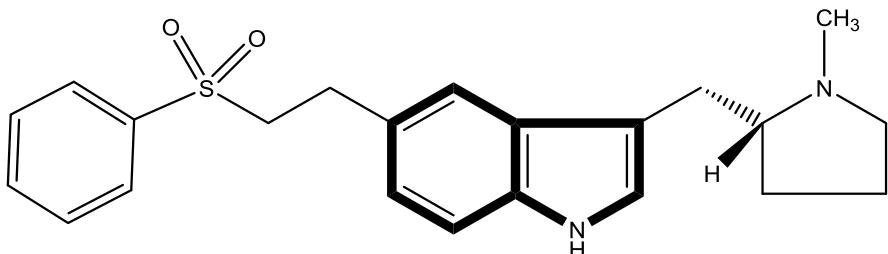


Figure 19 : Structure organique de l'élétriptan

L'Elétriptan est une relativement nouvelle, approuvée par l'agence Américaine pour la nourriture et l'administration de drogue le 26 décembre 2002, pour le traitement aigu de la migraine avec ou sans l'aura dans les adultes. L'élétriptan est un méthylpyrrolidinyltryptamine substitué avec un dérivé de sulfonylbenzène et appartient à la classe des composés organiques connus sous le nom d'indoles. Sa dénomination chimique est (R)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinylmethyl)-5-(2-phenylsulphonyl) ethyl-1H-indole et il a un poids moléculaire de 382,52 Daltons [97].

II.7.2. Synthèse organique

L'eletriptan a été synthétisé pour la première fois par Valerie Denise Harding et al En 1995 dont Pfizer a été le concessionnaire du brevet, US006110940A [100]. Le brevet de synthèse US008633239B2 détenu par Biophore India Pharmaceuticals, décrit un nouveau procédé de synthèse amélioré avec des produits intermédiaires et sans dimères [99]. Cette dernière synthèse sera prise comme illustration.

La première étape de la synthèse est le couplage du 5-bromoindole (1) avec une phénylvinylsulfone (2) pour donner un intermédiaire réactionnel (3) qui est

immédiatement hydrogéné pour donner le composé (4). Par la suite on effectue une acylation en présence de la proline et de l'acide chlorhydrique pour donner un composé (5) qui réduit en présence d'un agent réducteur conduit à l'élétriptan (schéma 8) [99].

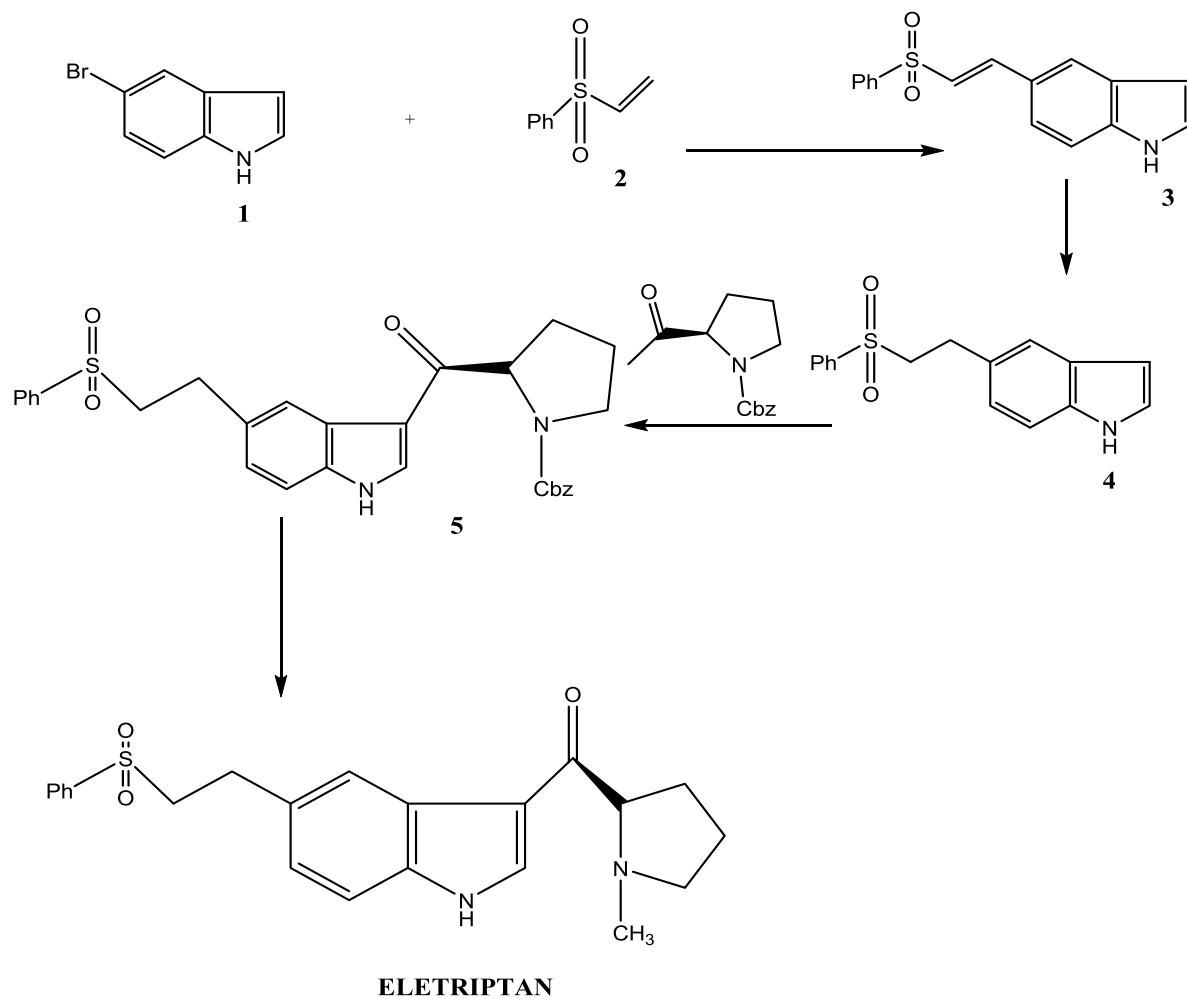


Schéma 8 : Synthèse organique de l'élétriptan

II.7.3. Propriétés physico-chimiques

L'élétriptan est une poudre de couleur blanche à blanchâtre, légèrement soluble dans l'eau [98].

II.7.4. Mécanisme d'action

L'élétriptan agit en réduisant le gonflement des vaisseaux sanguins qui entourent le cerveau. Ce gonflement est associé à la douleur principale d'une attaque de migraine. Il bloque la sortie des substances des fins nerfs qui causent plus de douleur et d'autres symptômes comme la nausée, et de la sensibilité à la lumière et au bruit. On pense que ces actions contribuent au soulagement des symptômes par l'élétriptan [97].

L'élétriptan se lie avec une forte affinité aux récepteurs 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} et 5-HT_{1F}, est doté d'une affinité modérée pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{2B} et 5-HT₇, et n'a que peu sinon pas d'affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A} et 5-HT₆.

L'élétriptan n'a pas d'affinité notable pour les récepteurs adrénnergiques alpha1, alpha2 ou bêta, les récepteurs dopaminergiques D₁ ou D₂, les récepteurs muscariniques ou opioïdes, pas plus qu'il n'exerce d'activité pharmacologique sur ces récepteurs [98].

II.7.5. Pharmacocinétique

❖ Absorption et distribution

Pris par voie orale, l'élétriptan est rapidement et largement absorbé, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) étant atteinte environ 1,5 heure après l'administration, chez le sujet sain. En présence d'une migraine modérée à intense, le T_{max} médian est de 2,0 heures [98]. L'absorption rapide d'életriptan est justifiée par son coefficient de distribution positif, indiquant une lipophilie modeste. Il est également confirmé par les résultats des études in vitro, dans lesquelles le taux d'absorption transcellulaire d'életriptan dans un modèle humain de cellules d'entérocyte est plus grand que les autres agonistes de 5-HT_{1B/1D} [101].

❖ Métabolisme et élimination

Le métabolite N-déméthylé de l'élétriptan est le seul métabolite actif connu. Son effet vasoconstricteur se compare à celui de l'élétriptan dans les modèles animaux. L'élétriptan est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 [98]. L'élimination se fait exclusivement au niveau hépatique soient environs 90% de la dose absorbée [97].

II.7.6. Indications

Elétriptan a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) le 26 décembre 2002 pour le traitement aigu de la migraine avec ou sans aura chez les adultes. Il est disponible uniquement par prescription aux États-Unis et au Canada. Il n'est pas destiné à la thérapie prophylactique de la migraine ou à la prise en charge de la migraine hémiplégique ou basilaire. Il est disponible en 20 mg et 40 mg [102].

II.7.7. Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents comprennent l'hypertension, la tachycardie, les maux de tête, les étourdissements et les symptômes semblables à l'angine de poitrine. Les réactions allergiques graves sont rares [98].

II.7.8. Interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs forts de l'enzyme hépatique CYP3A4, tels que l'érythromycine et le kétoconazole, augmentent de manière significative la concentration sanguine dans le sang et de l'éloptriptan et doivent être séparés au moins 72 heures. Les alcaloïdes d'ergots, tels que la dihydroergotamine, ajoutent à l'effet hypertensif du médicament et doivent être séparés par au moins 24 heures [97].

II.7.9. Contre-indications

L'élétriptan est contre-indiqué chez les patients atteints de diverses maladies du cœur et du système circulatoire, comme l'angine de poitrine, l'hypertension grave et l'insuffisance cardiaque, ainsi que chez les patients ayant eu un AVC ou une crise cardiaque. Ceci est dû à l'effet secondaire inhabituel de la vasoconstriction coronaire due à l'antagonisme de la sérotonine 5HT_{1B}, qui peut précipiter une crise cardiaque chez ceux qui sont déjà à risque. Il est également contre-indiqué dans une insuffisance rénale ou hépatique sévère due à son métabolisme hépatique étendu par le CYP3A4 [98].

III. PRESCRIPTION DES TRIPTANS

Les traitements de la crise migraineuse sont à but curatif. Ils visent à faire disparaître la céphalée ainsi que les symptômes d'accompagnement ou au moins à en réduire la durée et/ou l'intensité pour permettre au patient une reprise d'activité. Ce sont des traitements ponctuels, prescrits seuls ou associés à un traitement de fond. Quatre classes médicamenteuses sont utilisées dans le traitement de la crise de migraine : les antalgiques périphériques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les dérivés de l'ergot de seigle et les triptans.

Le choix d'un traitement de la crise doit reposer sur des critères d'efficacité, de non contre-indication et de bonne tolérance. Les essais cliniques fournissent des indications sur la tolérance et l'efficacité des traitements sous forme de pourcentages de patients répondeurs qui conduisent à des propositions de stratégies thérapeutiques. Il n'est cependant pas possible de prévoir de façon fiable l'efficacité d'un médicament chez un patient donné. De ce fait, le traitement devra être individualisé tant en ce qui concerne le choix des médicaments que les posologies.

III.1. Place des triptans dans la stratégie thérapeutique

Il existe trois stratégies différentes de traitement médicamenteux de la crise de migraine: la stratégie par paliers, la stratégie par stratification et la stratégie combinée.

❖ Dans la stratégie par paliers

Le traitement repose en première intention sur l'utilisation des traitements les moins efficaces mais les moins coûteux: paracétamol, aspirine, AINS. En deuxième intention sur le recours aux triptans si le traitement initial ne s'est pas avéré efficace [103].

❖ Dans la stratégie par stratification

Le choix du traitement repose sur la sévérité des symptômes migraineux. Ainsi en cas de crise légère, l'aspirine, le paracétamol ou les AINS sont utilisés; en cas de crise modérée à sévère, l'utilisation des triptans est d'emblée recommandée [103].

❖ La stratégie combinée

Elle semble la plus logique et a été proposée dans les recommandations émises en 2003 par l'Anaes. Le choix du traitement est guidé par l'historique médicamenteux du patient et en particulier par l'efficacité et la tolérance des traitements antérieurs. Si le patient a déjà été traité de façon efficace et bien tolérée par des médicaments non spécifiques comme aspirine, paracétamol, AINS, il est recommandé de ne pas modifier le traitement [103]. Par contre, lorsque le patient a déjà été traité de façon efficace et bien tolérée par de l'ergotamine ou des triptans, il est recommandé en l'absence d'escalade de doses ou d'une nouvelle contre-indication de ne pas modifier le traitement.

De même si le patient était insuffisamment soulagé par son traitement ou s'il le supportait mal, celui-ci doit être reconcidéré. Dans le cas d'un patient ayant eu recours uniquement à des traitements non spécifiques, le médecin prescrira un triptan et proposera au malade de débuter le traitement des crises avec un antalgique ou un AINS, de prendre en dernier recours un triptan. Pour un patient habituellement traité par ergotamine ou DHE, le recours à un triptan sera directement proposé. Et quand le patient est déjà traité par un triptan, il est nécessaire de tester l'efficacité du triptan sur 3 crises différentes pour conclure à son inefficacité, un patient non répondeur pouvant le devenir ultérieurement. Dans le cas d'une inefficacité avérée: la réadministration d'une dose n'apporte que rarement une amélioration, le recours à une autre voie d'administration peut constituer un plus (voie nasale ou pour le sumatriptan), et l'utilisation d'un autre triptan peut être proposée, un non répondeur à un triptan pouvant répondre à un autre agoniste 5HT₁. Enfin, certaines associations peuvent améliorer l'efficacité thérapeutique. Il en est ainsi de l'association d'un triptan à un AINS chez les patients présentant des crises migraineuses avec céphalées de tension et de l'association triptan – métoclopramide pour ceux qui souffrent de vomissements et de nausées [104].

III.2. Bon usage des triptans dans la prise en charge de la migraine

Pour de nombreux auteurs, il est difficile de faire un choix des triptan car la différence entre les taux d'efficacité des triptan n'est pas majeure. En fait comme chez la plupart des migraineux, le choix du triptan se fera au cas par cas et il peut arriver que chaque patient essaie un à plusieurs triptans avant de trouver celui qui lui convient le mieux en terme de rapport efficacité/tolérance.

Il incombe au prescripteur d'informer son patient sur la maladie et sur les traitements afin que le choix du triptan soit beaucoup plus précis.

III.2.1. Précautions avant la prescription

Un interrogatoire soigneux permet au médecin de différencier la migraine des autres céphalées en utilisant les recommandations les critères de l'Internationale Headache Society.

III.2.2. Education thérapeutique

Il consiste à informer le malade sur sa maladie en mettant l'accent sur l'aspect chronique de la maladie migraineuse et l'absence de médicament miracle pouvant assurer la guérison absolue. A ce stade, il est important de conseiller le malade d'arrêter toute automédication et de limiter l'utilisation de certains médicaments pouvant occasionner à leur tour des céphalées chroniques quotidiennes.

III.2.3. Détection des contre-indications formelles

Elles sont constituées par l'ensemble des affections cardiovasculaires en particulier l'insuffisance coronarienne qui représente le principal handicap à l'utilisation des triptans.

Par ailleurs, en raison la diminution des fonctions physiologiques chez la personne âgée et la rareté des études effectuées chez l'enfant, l'utilisation des triptans est limitée chez ces groupes de personnes.

III.3. Prescription médicamenteuse

III.3.1. Choix du triptan

Ce sont des molécules qui sont réputées par leur action sur les composantes de la migraine telles que la dilatation des vaisseaux intracrâniens et la sortie des substances algogènes. Ils agissent par l'intermédiaire d'une vasoconstriction intracrânienne et/ ou d'une diminution de l'inflammation neurogène.

III.3.2. Méthode de prescription

Il sera habituellement prescrit en cas d'échec des antalgiques et des antiinflammatoires. Il pourra éventuellement être prescrit dès la première consultation. En effet, la plupart des migraineux qui consultent ont déjà tenté, sans succès de soulager leur crise par de simples antalgiques.

Il peut être pris à n'importe quel moment au cours de la céphalée migraineuse, qu'il ait eu ou non une aura préalable. Son efficacité reste toujours la même.

Il peut aussi être associé à un antalgique ou un antiinflammatoire qui peuvent et doivent être utilisé dès le début de la céphalée dans les crises sans aura et dès l'apparition des premiers signes neurologique dans les crises avec aura.

Il est important de renseigner le patient sur les éventuels effets indésirables environ 30%. Ils sont mineurs, transitoires, et ne doivent en aucun cas inquiéter lors qu'il s'agit de picotement et de sensation d'oppression thoracique chez un sujet non angoreux. Néanmoins d'une douleur constrictive doit amener à pratiquer un bilan cardiaque.

III.3.3. Conduites à tenir sur la prescription

Un triptan ne doit jamais être associé à un autre antimigraineux vasoconstricteur comme les dérivés de l'ergot de sigle.

Un triptan ne doit jamais être utilisé en prévention de la crise.

Il n'a aucun intérêt à être pris pendant l'aura car il n'empêche pas la survenue de la céphalée.

III.4. Optimisation thérapeutique

III.4.1. Optimisation posologique

La prise en charge de la crise migraineuse fait appel à différentes médicaments administrés principalement par voie extravasculaire (orale, nasale ou rectale). L'utilisation de la voie parentérale est envisageable en deuxième intention, pour la dihydroergotamine ou le sumatriptan. L'administration doit être réalisée le plus précocement possible après apparition des symptômes, pour une efficacité maximale. Néanmoins, les triptans ne doivent pas être utilisés durant une phase d'aura sous peine d'accentuer ce phénomène.

Les posologies, variables d'un sujet à l'autre. Ainsi pour le sumatriptan, la dose parentérale chez l'adulte est de 6 mg en une injection en sous cutanée à répéter une fois au maximum. Les doses par la voie per-os et nasale sont respectivement 100mg en prise unique et 10-20mg en une pulvérisation par 24 heures. La dose maximale par la voie orale peut atteindre jusqu'à 300mg par jour, alors que pour la forme nasale la dose maximale est de 40mg/24h. Le zolmitriptan et le naratriptan sont administrés par la voie per-os à la posologie de 2.5mg/24h. Tandis que pour l'életriptan et l'almotriptan les doses sont respectivement 40mg et 12.5mg/24 en une prise. En cas d'inefficacité, à l'issue de la première administration, une deuxième prise médicamenteuse rapprochée est possible pour la plupart des médicaments, mais il est nécessaire de respecter les doses maximales journalières.

III.4.2. Prévention des effets indésirables

Les traitements de la crise migraineuse sont des traitements ponctuels d'une durée généralement limitée. Ils sont néanmoins susceptibles de provoquer différents effets indésirables que l'on peut classer en 4 catégories: les réactions allergiques, les troubles digestifs, les effets indésirables liés aux phénomènes de

vasoconstriction et les effets indésirables liés à l'abus/mésusage des médicaments. Ces traitements peuvent également être à l'origine d'interactions médicamenteuses significatives.

❖ Recommandations du médecin

Malgré la forte prévalence, la maladie migraineuse est sous-diagnostiquée notamment au Sénégal ou les données épidémiologiques obtenues remontent depuis 2003. Une étude utilisant l'échelle HIT-₆ a montré que la reconnaissance de la migraine par le médecin généraliste était associée à un haut handicap c'est-à-dire qu'il faut que le patient soit très gêné pour que le médecin soit informé et diagnostique la migraine [105]. L'interrogatoire est en effet primordial et l'examen clinique pauvre. Le médecin n'a souvent pas conscience de ce handicap [106] et a tendance à sous-estimer la douleur ressentie par le patient. Ainsi, La comparaison entre le taux de reconnaissance par le médecin généraliste et la conscience des patients eux-mêmes de leur migraine serait intéressante [105]. Les études réalisées montrent des différences allant de 53.4% aux USA (29) à 80% [107] de patients conscients de leur migraine.

❖ Conseils du pharmacien

Différents conseils peuvent être prodigués au patient par le pharmacien concernant la prise en charge de sa maladie migraineuse en complément des recommandations formulées par le médecin. Certains de ces conseils relèvent d'approches thérapeutiques non médicamenteuses qui trouvent leur légitimité dans une certaine efficacité et dans l'absence quasi-totale d'effets indésirables. Les mesures d'hygiène de vie font partie de ces thérapeutiques non médicamenteuses. Elles consistent à éviter les circonstances ou facteurs déclenchants les crises de migraines et donc à proposer différentes attitudes telles que régime alimentaire, pratique régulière du sport. La composante

psychologique est prépondérante chez le malade migraineux et le stress est, de toute évidence, un des facteurs aggravants de la maladie. Dans ce contexte, certaines techniques comportementales peuvent être proposées pour prévenir l'apparition de crises. Les méthodes sont nombreuses, basées sur la relaxation, le contrôle des fonctions neurovégétatives: training autogène, auto-hypnose, thalassothérapie. Certaines pratiques simples peuvent aussi avoir un intérêt dans le traitement de la crise migraineuse, en limitant ou en enravant les symptômes. Le repos au lit en atmosphère sombre et silencieuse ou un épisode de sommeil de courte durée sont assez souvent efficaces pour réduire l'intensité et la durée de la crise. La compression de la tempe ou l'application d'eau froide sur le visage auraient également une certaine efficacité.

CONCLUSION

La connaissance de la maladie migraineuse a vu la succession de nombreuses théories qui longtemps se sont opposées en ce qui concerne la physiopathologie de la migraine. Ainsi beaucoup de progrès ont pu être réalisé au cours de ces dix dernières années tant sur le plan de la connaissance épidémiologique de la migraine et de sa physiopathologie, que sur la thérapeutique avec l'ère des triptans.

Leur chef de file, le Sumatriptan a grandement contribué à la connaissance de la migraine. Il a été développé spécifiquement pour son traitement en étudiant un nouveau mécanisme d'action, celui des agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/D}. Il a fait l'objet de nombreuses études d'où il en découle que le Sumatriptan par voie sous-cutanée est le meilleur traitement de la crise de migraine. Ces propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques ont été le soubassement du développement de triptans de secondes générations. Mais du fait de sa courte demi-vie occasionnant une récurrence des crises, la dose du médicament est réitérée quelques heures après la première prise.

Le Zolmitriptan a été développé pour pallier aux insuffisances du Sumatriptan. Il présente une meilleure biodisponibilité orale, d'où un délai d'action plus rapide et un taux de soulagement de la céphalée à 2 heures plus important. De plus il possède une action centrale et une plus grande sélectivité des vaisseaux méningés.

Le Naratriptan possède la même efficacité initiale que le Sumatriptan par voie orale avec une tolérance légèrement meilleure et un taux de récurrence plus faible.

L'élétriptan à l'heure actuelle possède une action un peu plus rapide avec un raccourcissement du délai de disparition de la céphalée. Le taux de récurrence est comparable à celui des autres triptans.

En cas de migraines, avant toute prise de médicaments, il peut être conseillé de s'allonger, si possible à l'abri de la lumière et du bruit, dans un endroit calme. L'application d'un gant de toilette contenant des glaçons (ou l'emploi de pack réfrigérant Géo® Pack chaud/froid) sur la zone douloureuse ou sur la nuque permet de mieux supporter la crise. Enfin, quelques exercices de détente des muscles de la tête et de la nuque, mais également le massage de la nuque et des épaules, permettent d'améliorer les états douloureux décrits par les migraineux.

En pratique officinale, même si tous les problèmes thérapeutiques sont loin d'être résolus, l'impact des triptans est ressenti pour les raisons suivantes : le fatalisme des patients et de certains prescripteurs diminue à cause des campagnes de sensibilisations sur différents supports qui ont redonné espoir à des patients sortis du cadre de la médicalisation pour une prise en charge de leur maladie migraineuse.

Le phénomène des récurrences, parfois multiples, est souvent considéré par les patients comme un échec. L'éventualité d'une réduction de ce phénomène par l'association précoce de principes thérapeutiques différents comme les AINS doit être mieux évalué. Des études physiologiques et pharmacocinétiques doivent être faites à fin de déterminer les raisons de l'échec des triptans dans 20% à 30% des cas.

Le traitement idéal serait d'obtenir d'une manière très rapide une disparition du mal de tête avec un gain thérapeutique élevé associé à un faible taux de récurrence.

A l'heure actuelle, le premier souhait à court terme serait de faire de telle sorte que nos confrères généralistes puissent davantage s'investir dans la prise en charge des céphalées en s'appropriant les triptans comme partie intégrante de leur arsenal thérapeutique de la migraine.

Pour les perspectives d'avenir, les recherches s'orientent vers des agonistes 5-HT_{1B/D} spécifiques des récepteurs neuronaux et d'autres des récepteurs vasculaires. L'ambition est donc qu'ils soient plus sélectifs, c'est-à-dire de faire courir un risque coronarien plus faible, voire nul et de diminuer leurs effets indésirables, les contre-indications et les risques d'interactions médicamenteuses.

Une autre voie en cours d'exploration est celle des antagonistes des neuropeptides vasodilatateurs (substance P et CGRP). Il en ait de même des agonistes H₃ de l'histamine qui inhibe l'inflammation neurogène au niveau de la dure-mère.

-

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. RACHIDA EZZAHIR.

Les anti-migraineux : utilité thérapeutique et coût.

Th ph université Cheikh Anta Diop., 2016, 133p.

2. DIANE LEVY-CHAVAGNAT.

Traitements médicamenteux de la crise migraineuse : l'ère des Triptans.

Actualités pharmaceutiques, 2011, n° 502, pp 18-21.

3. LANCE J.W.

A concept of migraine and the search for the ideal headache drug.

Headache, 1990, 30 (suppl. 1), pp 17-23.

4. OLESEN J., AND AL.

Spreading cerebral oligemia in classical and normal cerebral blood flow in common migraine.

Headache, 1982, 22, 242-248.

5. LE GUYADER SOIZIC.

La migraine et ses traitements-traitement par apunculture traditionnelle appliqué à la migraine.

Th ph université Angers., 2015, 139p.

6. BOUSSER MG.DUCORS A.MASSIOU H.et al.

Migraine et céphalées - Rueil-Malmaison : Doin, 2005 - Chap.6,

Physiopathologie de la migraine, p.65-76.

7. A.DUCROS.

Migraine., Elsevier Masson consulte,

8. BARON JC.

Physiopathologie de la migraine : apports de l'imagerie physiologique.
Revue Neurologique, 2000, 156 - p.415-423.

9. A.BEAUPLET.H ALLAIN.

Traitements préventifs de la migraine : les nouvelles approches pharmacologiques. La lettre du pharmacologue edimark, 2005, n° 3 ; 86 :82-83.

10. MATHILE POUZERGUES.

La migraine et ses alternatives thérapeutiques.
Th ph université lorraine, 2013, 127 p.

11. LAUNAY J.M.

Sérotonine et migraine.
Lettre du neurologue, juin 2003, n° 6 ; 14 : 12-14.

12. D'ORO A.

Migraine 1^{ère} partie : Contrôler les facteurs déclenchant.
La Nutrition Santé, mars 2015 ; 10 : 4-6.

13. ROBBINS MS.LIPTON RB.

Epidemiology of Primary Headache Disorders.
Semin Neurol 30 (2); 107-19.

14. PLANE M. LULLI P.FARINELLI, et al.

Genetics of migraine and pharmacogenomics : some considerations.
The journal of Headach and pain, 2007 ; 8 (6) :334-9.

15. HOUGAARD, A. AMIN, FM. ASHINA, M.

Migraine and Structural abnormalities in the brain. Current opinion in neurology, 27 (3) : 309 -14.

16. GERAUD G, FABRE N.

Guide pratique des migraines et céphalées - 1ère édition - Paris : Masson, 2001 - II, 2ème partie, Chap.7, Complications de la migraine, p.80-86.

17. WHO, Lifting The Burden - World Health Organization - [en ligne]-

http://www.who.int/mental_health/management/who_atlas_headache_disorders.pdf?ua=1-consulté le 15 Octobre 2016

18. LANTERI-MINET, M. VALADE, D. GERAUD, G. et al.

Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. Revue neurologique, Elsevier masson, 2013 ; 169 :14-29.

19. LANTERI-MINET, M. VALADE, D. GERAUD, G. et al.

Epidemiologie et impact des céphalées. Les céphalées, Elsevier Masson, 2009 ; p.16-24.

20. OLSEN, J. BES, A. KUNKEL, R. et al.

Cephalalgia., International journal of Headach, the international classification of headach disorders, 2004 ; 24 (1) : 10-136.

21. GERAUD G, FABRE N.

Guide pratique des migraines et céphalées - 1ère édition - Paris : Masson, 2001 – II, 2ème partie, Chap.2, Migraine avec aura, p.63-66.

22. SECK A.

Aspects thérapeutiques de la consultation épileptologique au centre de santé de Pikine.

Th ph UCAD 2009.

23. BOUSSER MG, FLORES-GUEVARA R, ANNEQUIN D, et al.

La Migraine : Connaissances descriptives, traitements et prévention, Paris : INSERM, 1998 - Partie II, Chap.2, Migraine : La clinique, p.39-96.

24. GERAUD G, FABRE N, LANTERI-MINET M, et al.

Les Céphalées en 30 leçons - Issy-lesMoulineaux : Elsevier-Masson, 2009 - Chap.6, Formes cliniques de la migraine, p.71-87.

25. DUCROS, A.

Migraine et céphalée de tension : ce que doit connaître le rhumathologue. Revue du Rhumathisme Monographie-Elsevier Masson, 2013,80 (1) : 38-43.

26. GUPTA SN, GUPTA VS, BORAD G.

Preictal symptomatology in migraines : Diagnostic and Therapeutic Significances.

Journal of Headache and Pain Management, 2016, 1 :1-7.

27. GAUTIER M.

Céphalées pédiatriques : une étude des symptômes neurologiques chez 39 patients.

Thèse Médecine Université de Paris Diderot, 51p.

28. GINEYS, R.

Migraine avec aura visuelle.

Image en Ophtalmologie, Edimark, 2007 ; 1(1) : 39-42.

29. MASSIOU H. BOUSSER, MG.

Céphalées et Migraine.

Journal de Gynécologie et Obstétrique, 1995 ; 19 :328-352.

30. BIDOT S. BIOTTI, D.

Migraine Ophtalmique ou migraine avec aura visuelle.

Journal Français d'Ophtalmologie, 2016 ; 39(6) :554-559.

31. DENIER C, DUCROS A, JOUTEL A, et al.

Migraine Hémiplégique Familiale.

Neurologie Elsevier Masson Consulte, 2003 ; 17-023-A-60.

32. KURTH T, SCHURKS M, LOGROSCINO G, et al.

Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study.

BMJ Research, 2008, p.1-9.

33. OLLAT H.

Nouvelle Classification des Céphalées.

Neuropsychiatrie : tendances et débats, 2004 ; 25 : 17-23.

34. GERAUD G, FABRE N.

Guide pratique des migraines et céphalées - 1ère édition - Paris : Masson, 2001 – II, 2ème partie, Chap.2, Migraine avec aura, p.63-66.

35. BOUSSER MG, FLORES-GUEVARA R, ANNEQUIN D, et al.

La Migraine : Connaissances descriptives, traitements et prévention

Paris : INSERM, 1998 - Partie II, Chap.2, Migraine : La clinique, p.39-96

36. DUCROS A.

Migraine Hémiplégique Familiale et Sporadique.

Revue Neurologique. Encyclopedie Orphanet, 2008 ; 164 :216-224.

37. DONNET A.

Migraine confusionnelle, Migraine Basilaire.

Neurologies.2016 ; 16 (163) : 352-54.

38. PAPEIX C, GUEPRATTE N, GOUT O, et al.

Conduite à tenir devant une migraine Ophtalmique.

Journal Français d'Ophtalmologie, 2003 ; 26 (4) : 427-430.

39. LANTERI-MINET M, GERAUD G, RADAT F, et al.

Migraine et Plan matériel douleur.

La lettre du Neurologue-Supplément Céphalées, 2002 ; 6 (9) : 20-21.

40. VALADE D.

Migraine, Céphalée et épilepsie une relation étroite.

Neurologies, 2012 ; 15 (152) : 394-99.

41. BARRE M, HAMELIN S, MINOTTI L, et al.

Aura visuelle migraineuse et crise épileptique : la migralepsie revisitée.

Revue neurologique, 2007 ; 164 (2008) : 246-252.

42. RADAT F.

Migraine et comorbidité psychiatrique.

La lettre du Neurologue, 2011 ; 15 (2) : 51-54.

43. ANNEQUIN D, TOURNIAIRE B.

Migraine et Céphalée de l'enfant et de l'adolescent.

Amiform.2000 ; 40 :200-204.

44. DONNET A.

Migraine de l'enfant et de l'adolescent.

Douleur et Algésie, 2012 ; 25 (3) : 156-159.

45. LE JEUNNE C.

Migraine et Grossesse

Le Journal du Neurologue, 2002 ; 6 (9) : 6-8.

46. RACCAH-TEBEKA B.

Prise en charge de la migraine cataméniale.

La Lettre du Neurologue, 2012 ; 16 (5) : 173-176.

47. RICHARD D, DEJEAN C, FUSI C, et al.

Les Antimigraineux : 14 cas pratiques- Le Moniteur des

Pharmacies, 2012, 2948 (cahier n°2) – p.1-16.

48. ANAES.

Haute Autorité de Santé - [en ligne]

[https://www.has-](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Migraine_tome1_rap.pdf)

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Migraine_tome1_rap.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Migraine_tome1_rap.pdf)

Consulté le 07 Aout 2016.

49. EPIDEMIOLOGIE

50. OUVRARD AM.

Les Triptans dans la migraine : les nouvelles molécules apportent – elles un bénéfice thérapeutique ?

Thèse Pharmacie Université Nantes, 2004, 198 p.

51. LAIREZ O.

Influence de la sérotonine et de son récepteur 5HT2A sur le remodelage ventriculaire au cours de l’insuffisance cardiaque.

Thèse Médecine université de Toulouse 2010.

52. BADARAU E.

Conception, synthèse et évaluation biologique de nouvelles classes de ligands sérotoninergiques 5-HT7.

Thèse Médecine université d’Orléans 2009.

53. HOYER D, HANNON JP, MARTIN GR.

Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors.

Pharmacol Biochem Behav. 2002 ; 71 (4) : 533 :54.

54. MICK G.

Sérotonine et processus douloureux.

Doul et Analg .2006 ; 4 : 98-105.

55. GARDIER AM, JACQUOT C, ARTIGAS F.

Base neurobiologique du rôle des récepteurs 5-HT1A dans le mode d’action des antidépresseurs sérotoninergiques.

Medecine et Sciences.1995 ; 11 :1407-17.

56. LEFEBVRE H.

Perspectives physiopathologiques et thérapeutiques des nouveaux récepteurs sérotoninergiques : à propos du récepteur de type 4.
Rev Med Interne. 2000 ; 21 :661-3.

57. ETIENNE N.

Etude des fonctions cardiovasculaires du récepteur de la sérotonine 5-HT2B et des interactions avec les hormones ovariennes et la synthèse du monoxyde d'azote.

Thèse Pharmacie université Louis Pasteur Strasbourg. 2004, 195 p.

58. BRIDOUX A.

Rôle du système sérotoninergique dans les états de vigilance.
La lettre du pharmacologue.2010 ; 24 (1) : 19-23.

59. HAMON M, BOURGAIN S, MARTIN P.

Neurobiologie de l'impulsivité, l'agressivité et de la violence.
La lettre du psychiatre.2008 ; 4(3-4) : 91-102.

60. HATIA S.

Etude des souris invalidées pour le gène Tph1 : implication de la sérotonine dans l'érythropoïèse.
Thèse médecine université Pierre et Marie curi.2011.

61. FRISHMAN WH, GREWALL P.

Serotonin and the Heart.
Ann Med.2000 ; 32 (3) : 195-209.

62. OURY F, KARSENTY G.

La Sérotonine d'origine intestinale : une nouvelle hormone régulant le remodelage osseux.

Med et Science.2009 ; 25 (5) : 445-446.

63. CHASSOT M, MUNZ T, LIVIO F, et al.

Syndrome Sérotoninergique : mise au point et revue des cas annoncés en Suisse.

Revue Médical Suisse.2012 ; 8 :2086-90.

64. SENAR JM, FABRE N.

Les nouveaux triptans dans la migraine.

Lettre du Neurologue.1998 ; 2(6) : 281-85.

65. LENAERTS ME, COUCH JR.

Treatment of headache following triptan failure after successful triptan therapy.

Curr Treat Options Neurol.2015 ; 17 (6) : 353.

66. PAUL L DURHAM.

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine.

Headache.2008 ; 46 (1) : 1-9

67. MALHOTRA R.

Understanding migraine : Potential role of neurogenic inflammation.

Ann Indian Acad Neurol.2016 ; 19 (2) :175-182.

68. INTERNATIONAL STUDY GROUP

Treatment of migraine attacks with sumatriptan.

The new England Journal of Medicine.1991 ; 325 (5) :316-321.

69. GLAXO SMITH KLINE INC.

Monographie de produits : IMITREX® (Sumatriptan)

<https://ca.gsk.com/media/665763/imitrex.pdf>,

Consulté le 08/02/17.

70. SANDOZ CANADA INC.

Monographie de produit : Sandoz® Sumatriptan

http://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Sumatriptan_TAB_Monographie.pdf,

Consulté le 08/02/17.

71. BAUMANN M, BAXENDALE IR, NIKBIN N.

An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals.

Journal of Organic Chemistry. 2011;7:442-495.

72. PARDUTZ A, SCHÖENEN J.

NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data.

Pharmaceuticals. 2010;3(6):1966-1987. Doi:10.3390/ph3061966.

73. SENARD JM.

Propriétés pharmacocinétiques des agonistes 5HT1B/D utilisés dans le traitement de la crise migraineuse.

La Lettre du pharmacologue, 1999 ; 13(9) : 230-33.

74. PELIGRIM AJ.

Methodology of clinical trials of Sumatriptan in migraine and cluster headache.

Eur Neurol.1991 ; 31 :295-9.

75. MAGAZINE THERAPEUTIQUE.

Imitrex® : effets indésirables et description.

<http://therapeutesmagazine.com/imitrex-effets-secondaires-et-indications/>
[en ligne],

Consulté le 16/05/17.

76. ASTRAZENECA CANADA INC.

Monographie de produit : Zomig® (zolmitriptan)

<https://www.astrazeneca.ca/content/dam/azca/frenchassets/Ourmedicines/Zomig%2C%20Zomig%20Rapimelt%20and%20Zomig%20Pour%20vaporisat%20nasale%20-%20Monographie.pdf>,

Consulté le 16/05/17.

77. AFECT

Traité de chimie thérapeutique : Médicaments actifs sur le système nerveux central.

Médicales Internationales, allée de la Croix-basée, Lavoisier, 2011.

https://books.google.sn/books?id=IgMK7O4XSxQC&printsec=frontcover&dq=Trait%C3%A9+de+chimie+therapeutique+m%C3%A9dicament+actif+sur+le+syst%C3%A9me+nerveux+central&hl=fr&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=Trait%C3%A9%20de%20chimie%20therapeutique%20m%C3%A9dicament%20actif%20sur%20le%20syst%C3%A9me%20nerveux%20central&f=false . [en ligne]

Consulté 17/05/17.

78. ONMEDA.

Zomig 2.5 mg : notice.

<http://www.onmeda.fr/medicament/zomig-93445398.html>.[En ligne].

Consulté le 20/05/17.

79. GLAXO SMITH KLINE.

Monographie de produit : AMERGE® (naratriptan).

<https://ca.gsk.com/media/725737/amegefr.pdf>.

Consulté le 20/05/17.

80. GARZA I, SWANSON JW.

Prophylaxis of Migraine.

Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2006;2(3):281-291.

81. ENDO PHARMACEUTICALS INC.

Monographie de produit : Frova® (Frovatriptan).

http://www.tevacanadainnovation.ca/downloads/Frova_PM_FR.pdf.

Consulté le 25/05/17.

82. SAVI L, MOGAVERO S, EGAN CG.

Efficacy and pharmacokinetic activity of frovatriptan compared to rizatriptan in patients with moderate-to-severe migraine.

Drug Design, Development and Therapy. 2014;8:983-992.

doi:10.2147/DDDT.S61295.

83. MACGREGOR EA.

A review of frovatriptan for the treatment of menstrual migraine.

International Journal of Women's Health. 2014;6:523-535.

doi:10.2147/IJWH.S63444.

84. SILBERSTEIN SD, ELKIND AH, SCHREIBER C, et al.

A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine.

Neurology. 2004 ; 63(2):261-9.

85. SANFORD M.

Frovatriptan: A review of it's use in the acute treatment of migraine.

CNS Drugs. 2012 ; 26(9):791-811.

86. MIGRAINE SAVVY.

Patient information.

http://www.migrainesavvy.com/support-files/maxalt_patient_information.pdf

Consulté le 25/05/17.

87. WELLINGTON K, PLOSKER GL.

Rizatriptan : An Update of it's Use in the Management of Migraine.

Drugs.2002 ; 62(10) :1539–1574.

88. LAINEZ M JA.

Rizatriptan in the treatment of migraine.

Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2006;2(3):247-259.

89. HARGREAVES R, LINE CR, RAPOPORT A, et al.

Ten Years of Rizatriptan: From Development to Clinical Science and Future Directions.

Headache.2009 ; 49(1) : 1-20.

90. RAY PC, BANDARI M, QADEERUDDIN M, et al.

Process for the large scale production of Rizatriptan benzoate.

Matrix laboratories ltd, Ind.

BREVET, 2009, US 0062550 A1.

91. KEAM SJ, GOA KL, FIGGITT DP.

Almotriptan: A review of its use in migraine.

Drugs. 62 (2): 387–414.

92. JOHNSON JOHNSON INC.

Monographie de produit : AXERT® (almotriptan).

http://www.jnjcanada.com/sites/www_jnjcanada_com/files/documents/130814%20Axert%20Product%20Monograph%20November%206%20FR.pdf

Consulté le 31/05/17.

93. HUMPHREY GR, KUETHE JT.

Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles.

Chem. Rev., 2006 ; 106 (7) : 2875–2911.

FORNER DF, DURAN CP, SOTO JP, et al.

94. CHAVA S, GORANTLA SR, CHAVAKULA R, et al

Process for the preparation of Almotriptan.

Matrix Laboratories Limited.

BREVET, 2011, US 7943784 B2.

95. SANDRINI G, PERROTTA A, NAPPI G.

Almotriptan in the treatment of migraine.

Neuropsychiatric Disease and Treatment, 3(6), 799–809.

96. MCENROE JD, FLEISHAKER JC.

Clinical pharmacokinetics of almotriptan, a serotonin 5-HT (1B/1D) receptor agonist for the treatment of migraine.

Clinical pharmacokinetics. 44 (3): 237–46.

97. CAPI M, CURTO M, DE ANDRES F, et al.

Eletriptan in the management of acute migraine: an update on the evidence for efficacy, safety, and consistent response.

Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2016 ; 9(5) : 414–423.

98. LABORATOIRE PFIZER CANADA INC.

Monographie de produit : RELPAX® (eletriptan).

http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/RELPAX_PM_E_167621_26-Nov-2013.pdf, consulté le 12/06/17.

99. MACOR JE, WYTHES MJ.

Indole derivative.

Pfizer Inc. New York.

BREVET, 1996, US005545644A.

100. HARDING et al.

Salts of an anti-migraine indole derivative.

Pfizer Inc. New York.

BREVET, 2000, US006110940A.

101. MILTON KA.

Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of the 5-HT1B/1D Agonist Eletriptan following Intravenous and Oral Administration.

J Clin Pharmacol. 2002;42(5):528-39.

102. GOADSBY PJ, FERRARI MD, OLESEN J, et al.

Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. Eletriptan Steering Committee. Neurology 2000; 54:156–163.

103. LIPTON R.B. et al.

Stratified care versus step care strategies for migraine: The disability in strategies of care (DISC) study: à randomized trial. JAMA, 2000 ; 284 : 2599-2605.

104. OLESEN J.

The treatment of acute migraine.
Rev. Neurol.2005 ; 161 (6-7) : 679-680.

105. DE DIEGO EV, LANTERI-MINET M.

Recognition and management of migraine in primary care: influence of functional impact measured by the headache impact test (HIT). Cephalgia. 2005 mars;25(3):184-90.

106. FABRE N, NACHIT-QUINEKH F, BECQ J-P. et al.

Migraine in general practice. A French multicenter study.
Rev. Neurol. 2005;161(10):949-56.

107. LIPTON RB, STEWART WF, LIBERMAN JN, et al.

Self-awareness of migraine: interpreting the labels that headache sufferers apply to their headaches.
Neurology. 2002 ; 14;58(9-6):S21-26.

108. MALNIC E.

L'acupuncture: l'histoire et la pratique d'une médecine ancestrale.
Paris: Seuil, 2003.

109. VIEKERS AJ.

Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial.

Br. Med. J., 2004; 328 (7442): 744.

110. PFAFFENRATH V., DIENER HC., FISCHER M, et al.

The efficacy and safety of Tanacetum parthenium in migraine prophylaxis: a double blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study.

Cephalgia, 2002; 22: 523-532.

111. GROSSMAN M, SEHMIDRAMSL H.

An extract of Petasites hybridus is effective in the prophylaxis of migraine.

Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2000; 38: 430-435.

112. ANTAL A, KRIENER N, LANG N, et al.

Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Visual Cortex in the Prophylactic Treatment of Migraine.

Cephalgia: An International Journal of Headache, 2011 ; 31 (7): 820-828.

113. LIPTON RB, DAVID WD, STEPHEN DS, et al.

Singlepulse Transcranial Magnetic Stimulation for Acute Treatment of Migraine with Aura: A Randomised, Double-blind, Parallel-group, Sham-controlled Trial.

Lancet Neurology, 2010 ; 9(4): 373-380.

114. LANTERI-MINET M, DESNUELLE C.

Migraine et dysfonction mitochondriale.

Revue neurologique, s.d. 152, (4): 234-238.

Serment de Galien

« *Je jure* en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président de jury

Vu :

Pour le doyen

Vu et *Permis d'imprimer*

Pour le recteur, président de l'assemblée de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Et par délégation

Le doyen

RESUME

La maladie migraineuse est une source d'handicap dans la vie quotidienne, avec une altération de la qualité de vie chez de nombreux patients.

Plus récemment les nouvelles théories sur sa physiopathologie et les données sur l'implication de la sérotonine ont permis de mettre en exergue les triptans agonistes des récepteurs 5-HT vasculaires. Les triptans traitent ainsi spécifiquement la migraine en fixant sur ces récepteurs entraînant une vasoconstriction des artères intracraniennes et une diminution de l'inflammation neurogène.

Tous les triptans sont semblables sur le plan pharmacodynamique dans leur mode d'action et diffèrent légèrement par leurs propriétés pharmacocinétiques.

Le sumatriptan est celui qui est offert dans le plus grand nombre de formes pharmaceutiques : injection sous-cutanée, intranasale et orale. Le zolmitriptan, quant à lui, est offert en préparation nasale et orale. Enfin, les autres molécules ne sont présentées que sous forme orale.

Les triptans de deuxième génération sont dotés d'un meilleur profil pharmacocinétique et pharmacodynamique que le sumatriptan par voie orale.

Le frovatriptan et le naratriptan possèdent la plus longue demi-vie et un début d'action plus lent que les autres. Ils pourraient donc être plus efficaces chez les patients qui ont des migraines à début lent, mais de longue durée. Les triptans à action rapide constituent de meilleures options quand la migraine est soudaine.

L'efficacité d'un triptan variant d'un patient à l'autre voire même d'une crise à l'autre, il est impossible d'affirmer avec précision la réponse d'un patient à un triptan donné ; la diversité des molécules est donc nécessaire en raison d'une grande variabilité individuelle dans la migraine. En cas d'échec d'un triptan, un autre peut apporter un soulagement.

Après avoir trouvé une molécule et une dose efficaces, le médecin devrait commencer les traitements ultérieurs par ce régime. Les associations d'agents (ex. : AINS + triptan) peuvent également améliorer les taux de réponse et diminuer les récurrences.

Mots-clés : Migraines, Tryptamine, Sérotonine.