



LES ANTIMIGRAINEUX

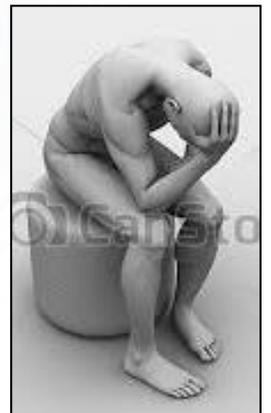
Aspects pharmacologiques
et
stratégies thérapeutiques



CATHERINE COUDERT
MCU Laboratoire de Pharmacologie – UFR Pharmacie Clermont Fd
Pharmacien praticien attaché – CHU Estaing

catherine.rubat-coudert@uca.fr

Mars 2025



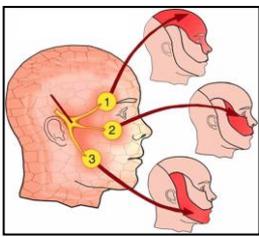


Parmi les propositions suivantes, concernant la migraine, laquelle(lesquelles) est (sont) vraie(s) :

- A - Il s'agit de l'affection neurologique la plus fréquente en France
- B - La vasoconstriction des artères méningées génère les céphalées
- C - La libération de CGRP induit une inflammation
- D - Le sexe ratio est de 3 femmes pour 1 homme
- E - L'âge qui avance est un facteur d'amélioration chez les femmes

Réponses : A - C - D - E

- Touche 15% de la population mondiale (11 M de français)
 - Moins de 20% des migraineux bénéficient d'un suivi
- Implique un retentissement socioprofessionnel important pour 1 patient sur 4.



RAPPELS DE PHYSIOPATHOLOGIE

Rôle du système trigémino-vasculaire

Implication du **nerf trijumeau** et des **artères méningées**

➤ Des **facteurs déclenchants** (facteurs environnementaux ou prédisposition constitutionnelle du système trigémino-vasculaire) stimulent l'**hypothalamus** ==> excitabilité neuronale anormale = **dépression corticale envahissante** et **diminution du débit sanguin cérébral** (==> les troubles de l'aura)

➤ Les terminaisons du nerf trijumeau vont libérer des substances algogènes:

- le neuropeptide dérivé du gène codant la calcitonine (**CGRP**),
- la **substance P**, la **neurokinine A**, le peptide activant l'adénylate-cyclase hypophysaire (**PACAP**) ...

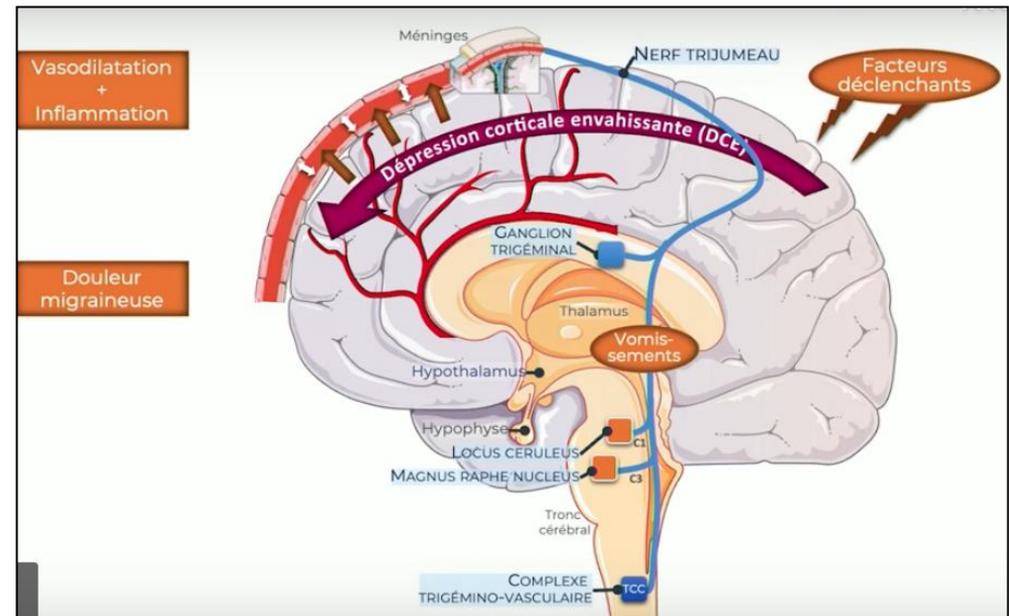
➤ La libération de ces neuropeptides, en particulier le **CGRP**, dans la paroi des vaisseaux méningés:

==> **inflammation neurogène** et **vasodilatation** des vaisseaux de la dure-mère

==> **douleur migraineuse**

A noter par ailleurs:

Le rôle clé de la **sérotonine**



RAPPEL DE PHYSIOPATHOLOGIE

Rôle du système trigémino-vasculaire

1^{ère} phase : dépolarisation excessive puis dépression corticale envahissante (DCE) puis activation du système trigémino-vasculaire

2^{ème} phase : inflammation neurogène

1 Des **facteurs déclenchants** (stress, hormones, aliments, alcool...) sont à l'origine de la crise ==> stimulation de l'hypothalamus

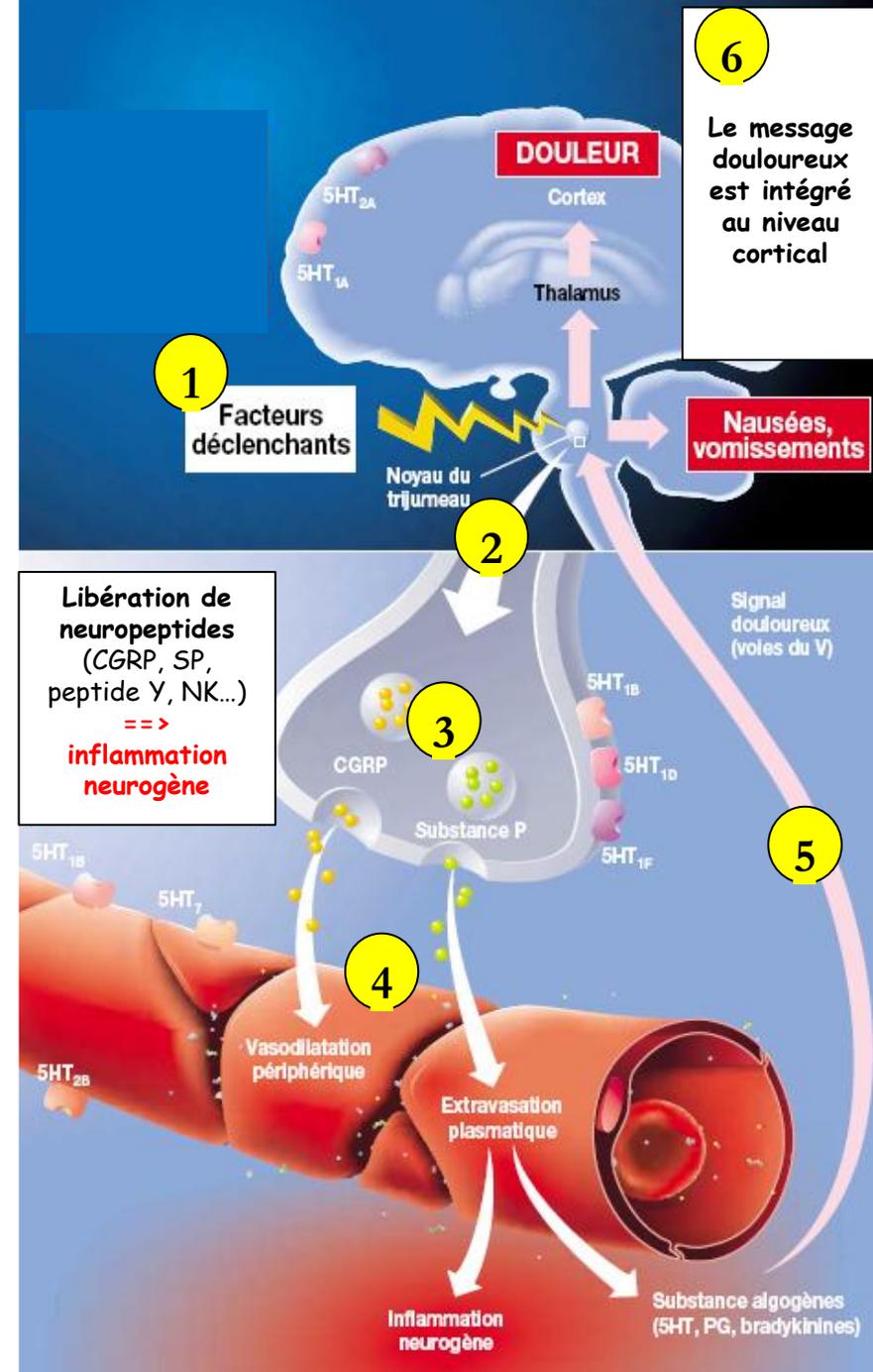
2 Les **fibres du nerf trijumeau** sont stimulées de façon **antidromique** (du centre vers la périphérie)

3 Elles vont **libérer des neuropeptides** (**CGRP**, SP, peptide Y, NK...)

4 La **libération de ces peptides vaso-actifs** dans la paroi des artères méningées entraîne une **inflammation neurogène et une vasodilatation**, une **dégranulation des mastocytes (libération d'histamine, de sérotonine ...)**, les plaquettes libèrent aussi de la sérotonine

5 L'inflammation stimule en retour les **fibres sensibles afférentes du trijumeau** dans le sens **orthodromique** (sens normal, de la périphérie vers le centre)

6 Les influx générés gagnent le **bulbe**, le **thalamus** et le **cortex cérébral**



MIGRAINE SANS AURA

A- Au moins 5 crises répondant aux critères B-D (The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 2018)

B- Crises de céphalées durant chacune de 4 à 72 h (si non traitées ou inefficacement traitées)

C- Céphalées ayant au moins 2 des 4 caractéristiques suivantes:

- 1- localisée d'un côté de la tête (migraine vient de « hémicrânie »)
- 2- de type pulsatile (la douleur bat comme le pouls)
- 3- d'intensité modérée ou sévère
- 4- Aggravée par ou entraînant l'évitement des activités physiques de routine (marche, monter les escaliers)

D- Durant la céphalée, au moins l'1 des symptômes suivants :

- 1- nausées et/ou vomissements
- 2- photophobie et phonophobie

E - N'est pas mieux expliqué par un autre diagnostic de l'ICHD-3

Migraine épisodique: présence de symptômes < 15 jours par mois

Migraine chronique: céphalée chronique > 15 jours par mois pendant au moins 3 mois

MIGRAINE AVEC AURA

Aura : trouble neurologique transitoire entièrement réversible

A- **Au moins 2 crises (durant 4-72 h)** répondant aux critères B-D (The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 2018)

B- **Aura comprenant des troubles visuels** (scintillements, scotomes, lignes brisées), **sensitifs** (picotements, hypoesthésie, engourdissement) **et/ou de la parole** (élocution) **ou du langage** (aphasie), **moteur**, du **TC**, **rétinien**, tous entièrement réversibles

C- **Au moins 3 des 6 caractéristiques suivantes:**

- 1- au moins un symptôme de l'aura se développant progressivement en 5 min ou plus
- 2- deux ou plusieurs symptômes de l'aura surviennent successivement
- 3- chaque symptôme individuel dure 5-60 min
- 4- au moins un des symptômes est unilatéral
- 5- au moins un symptôme est positif
- 6- l'aura est accompagnée ou suivie dans les 60 min par une céphalée

D- N'est pas mieux expliqué par un autre diagnostic de l'ICHD-3 et un accident ischémique transitoire a été exclu

Migraine épisodique: présence de symptômes < 15 jours par mois

Migraine chronique: céphalée chronique > 15 jours par mois pendant au moins 3 mois

VIDAL 2025

TRAITEMENT DE LA CRISE

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
 - Ibuprofène
 - Kétoprofène
- Acide acétylsalicylique + métoclopramide
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle
 - Ergotamine + Caféine
 - Dihydroergotamine
- Agoniste des récepteurs 5HT + AINS
Sumatriptan + Naproxène
- Triptans
 - Almotriptan
 - Elétriptan
 - Frovatriptan
 - Naratriptan
 - Rizatriptan
 - Sumatriptan
 - Zolmitriptan
- Antagonistes des récepteurs CGRP
 - Rimégépant

TRAITEMENT DE FOND

- Bêtabloquants
 - Métoprolol
 - Propranolol
- Antisérotoninergiques
 - Oxétorone
 - Pizotifène
- Antiépileptique
 - Topiramate
- Antagonistes des récepteurs CGRP
 - Atogépant
 - Eptinezumab
 - Erénumab
 - Frémanezumab
 - Galcanézumab
 - Rimégépant
- Toxine botulique
- Homéopathie / Oligothérapie

PREMIERE PARTIE

TRAITEMENTS DE LA CRISE

Les listes de noms de spécialités sont non exhaustives
et données à titre indicatif

TRAITEMENT DE LA CRISE

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
 - Ibuprofène
 - Kétoprofène
- Acide acétysalicylique + métoclopramide
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle
 - Ergotamine + Caféine
 - Dihydroergotamine
- Agoniste des récepteurs 5HT + AINS
Sumatriptan + Naproxène
- Triptans
 - Almotriptan
 - Elétriptan
 - Frovatriptan
 - Naratriptan
 - Rizatriptan
 - Sumatriptan
 - Zolmitriptan
- Antagonistes des récepteurs CGRP
 - Rimégépant



Parmi les propositions suivantes, concernant les recommandations de la SFEMC, laquelle(lesquelles) est (sont) vraie(s) :

- A - Les opioïdes peuvent être à l'origine de céphalées par abus médicamenteux
- B - L'association Paracétamol - Caféine est fortement recommandée
- C - L'association Aspirine - Métopropramide est fortement recommandée
- D - Le Kétoprofène est plus efficace que l'Ibuprofène
- E - Les dérivés de l'ergot de seigle sont indiqués en 1^{ère} intention

Réponses : A - C - D





LES COMPOSES UTILISES



ANTALGIQUES NON SPECIFIQUES

- ❖ AINS (IBUPROFENE) (KETOPROFENE : Profémigr*) etc...
- ❖ ASPIRINE + METOCLOPRAMIDE (Migpriv*)
- ❖ PARACETAMOL (+ CAFEINE)

Surconsommation de ces produits

ANTALGIQUES SPECIFIQUES

- ❖ TARTRATE D'ERGOTAMINE + CAFEINE
- ❖ DHE (spray nasal)

DERIVES ERGOTES

- ❖ TRIPTANS +++
- ❖ SUMATRIPTAN + NAPROXENE
- ❖ ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS CGRP (RIMÉGÉPANT)

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES ANTALGIQUES NON SPECIFIQUES



AINS

Recommandation forte pour le diclofénac, le flurbiprofène, le naproxène, l'ibuprofène et le kétoprofène et modérée pour l'indométacine.

ASPIRINE + METOCLOPRAMIDE

➤ **Recommandation forte** : L'aspirine seule (à la dose maximale de 3 g par jour) ou en association au métopropramide (au maximum 900 mg d'aspirine + 10 mg de métopropramide trois fois/jour)

PARACETAMOL + CAFEINE

➤ **Recommandation faible** : attention à la caféine et au risque d'abus médicamenteux

OPIOIDES

➤ **A éviter** car ils augmentent les risques d'abus médicamenteux voire de comportement addictif

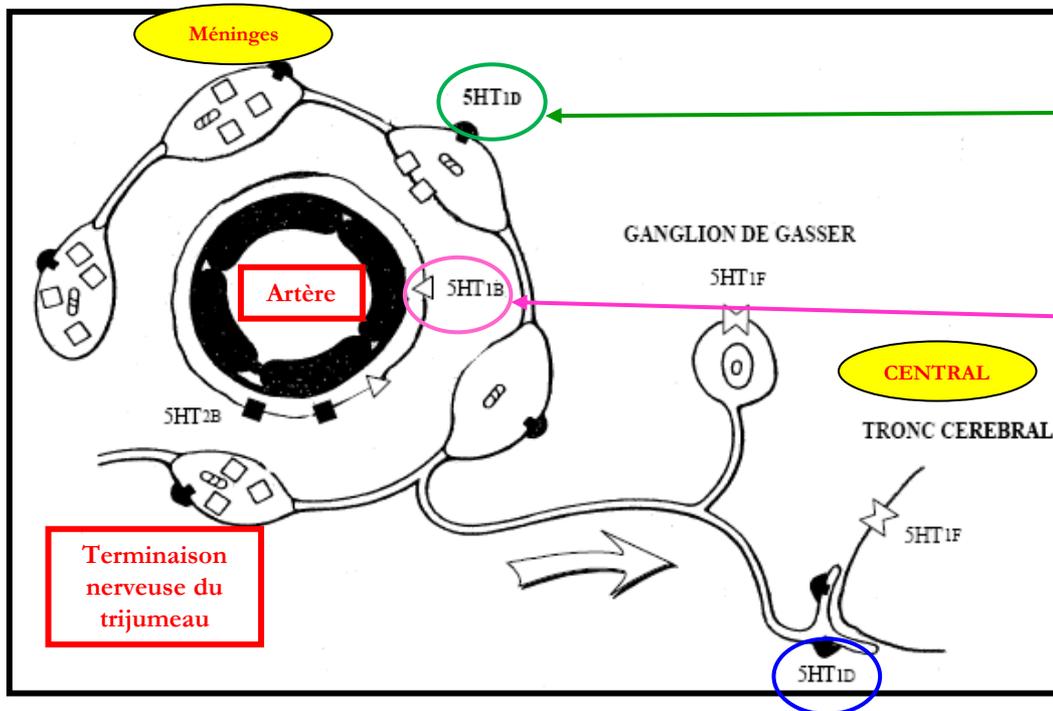
Les crises de migraines ne devraient pas être traitées par des antalgiques mais par des traitements spécifiques car la migraine n'est pas une douleur mais une maladie neurologique dont la douleur n'est qu'une expression » (Dr Anne Ducros – CHU Montpellier)



I - LES DERIVES DE L'ERGOT DE SEIGLE



MECANISME D'ACTION DES DERIVES ERGOTES



Activation des récepteurs pré-synaptiques 5HT1D des terminaisons nerveuses trigéminées périphériques des méninges (dure mère)
==> diminution libération SP, CGRP

Activation des récepteurs 5HT1B des artères méningées
==> vasoconstriction

Les dérivés ergotés exercent un effet :

- Agonistes partiels au niveau des récepteurs 5HT1B
==> Vasoconstriction des artères cérébrales
- Agonistes partiels au niveau des récepteurs pré synaptiques 5HT1D
==> Inhibition de l'inflammation neurogène



Au fil des années, retrait du marché de plusieurs formes orales
de dérivés ergotés

DIHYDROERGOTAMINE

METHYSERGIDE

DIHYDROERGOCRISTINE

DIHYDROERGOCRYPTINE

DIHYDROERGOTOXINE

NICERGOLINE

===> car rapport bénéfice / risque (fibroses) défavorable

TARTRATE D'ERGOTAMINE



GYNERGÈNE CAFÉINE* (comprimé)

- **Mauvaise résorption PO** donc mauvaise biodisponibilité et variation des effets interindividuels
 - ↳ La CAFEINE augmente la biodisponibilité par voie orale
- **Effets indésirables:**
 - ↳ **Fréquents** : nausées et vomissements (stimulation de l'area postrema), vertiges; palpitations
 - ↳ **Rare** : **ergotisme** (si doses élevées et ou administration d'inhibiteur CYP450)
 - ↳ **Rare** : **risque de fibrose pleurale** si utilisation prolongée
- **Modalités de prise** : à prendre au moment de la phase céphalique

DHE (DIHYDROERGOTAMINE)

DIERGOSPRAY* (spray nasal)

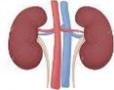
- Mauvaise biodisponibilité par voie orale ==> donc **voie nasale**
- Même efficacité que le tartrate
- Effets indésirables :
 - idem l'ergotamine mais mieux tolérée dans l'ensemble
 - moins de risque d'ergotisme
 - cependant sensation de « nez bouché » avec le spray
- Modalité de prise : A prendre au moment de la phase céphalique

PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS DES DERIVES ERGOTES

- HTA - Insuffisance coronaire
- Artériopathie des membres inférieurs
- Syndrome de Raynaud



- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique



- Traitement simultané par des inhibiteurs enzymatiques (CYP 450 - 3A4)
- Traitement simultané par des vasoconstricteurs

- Grossesse et allaitement



Utilisation en baisse de ces dérivés depuis la mise sur le marché des TRIPTANS

A utiliser en dernier recours

(effets indésirables et risques de céphalées par abus médicamenteux)

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES DERIVES ERGOTES

CONTRE - INDICATION

Diltiazem
Efavirenz (« Inti »)
Inhibiteurs de protéases (« Navir »)
Macrolides (sauf Spiramycine)
Stiripentol
Voriconazole ...

IAM avec des inhibiteurs CYP 450

ERGOTISME

- Troubles mentaux (délires - agitation)
- Contractures des membres et convulsions
- Ischémie des extrémités

==> Risque d'ergotisme par inhibition du métabolisme hépatique des alcaloïdes

CONTRE - INDICATION

Triptans : respecter un délai (6H pour la DHE voie nasale et 24 H pour l'Ergotamine)

==> risque d'HTA ou de vasoconstriction artérielle coronaire

ASSOCIATION DECONSEILLEE

Dérivés de l'ergot dopaminergiques
Sympathomimétiques α directs ou indirects

==> risque d'HTA



- II -
LES TRIPTANS





Parmi les propositions suivantes, concernant les Triptans, laquelle(lesquelles) est (sont) vraie(s) :

- A - Ils sont efficaces sur la céphalée et les signes digestifs
- B - Il est dangereux de les administrer pendant l'aura
- C - L'échec d'un triptan se juge après la 1^{ère} crise
- D - Si un patient ne répond pas à un triptan, il est inutile d'en essayer un autre pour les crises suivantes
- E - Certains peuvent être prescrits pendant la grossesse

Réponses : A - E

Les listes de noms de spécialités sont non exhaustives
et données à titre indicatif

ALMOTRIPTAN

ALMOGRAN*

comprimé

ÉLÉTRIPTAN

RELPAK

comprimé

FROVATRIPTAN

TIGREAT*

comprimé

NARATRIPTAN

NARAMIG*

comprimé

RIZATRIPTAN

MAXALT

comprimé

SUMATRIPTAN

IMIGRANE*

pulv. nasale, cpr, injectable

ZOLMITRIPTAN

ZOMIG *

comprimé

ZOMIGORO*

comprimé orodispersible

MECANISME D'ACTION

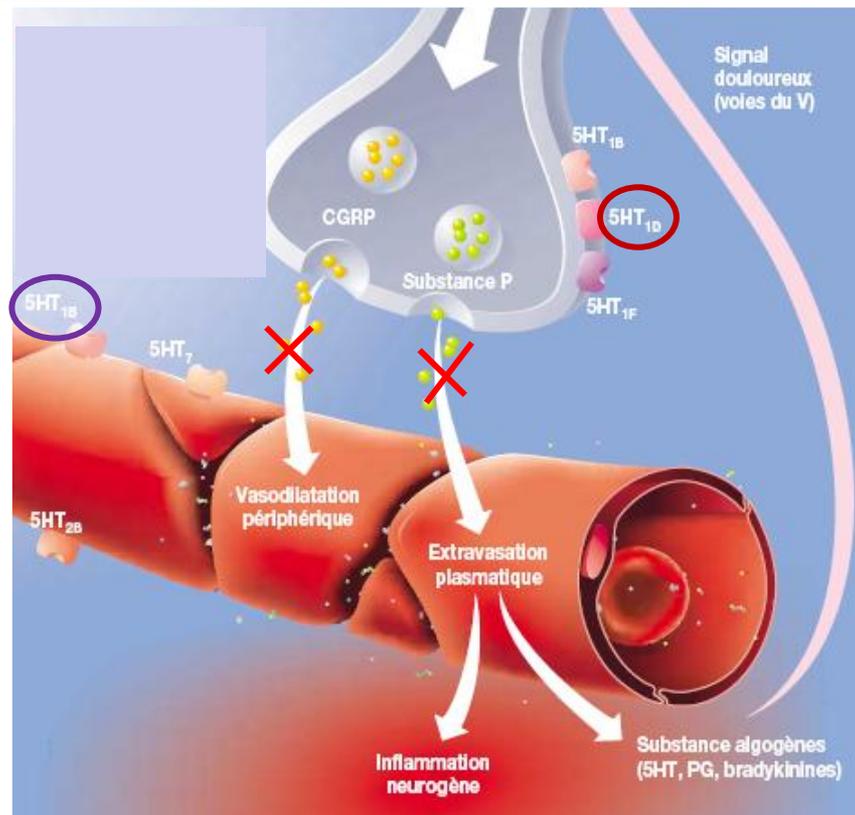
TRIPTANS

Agonistes des récepteurs 5HT_{1B} des artères méningées

Ils sont vasoconstricteurs

Agonistes des récepteurs 5HT_{1D} des terminaisons trigéminées

Ils inhibent la libération des peptides algogènes (CGRP, SP)



PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

- **Biodisponibilité orale** : bonne mais encore meilleure avec les dérivés les plus récents
- **Naratriptan et Frovatriptan ont des demies vies plus longues**
- **Métabolisme:**
 - ↪ Par différentes isoformes des CYP 450
 - ↪ Certains TRIPTANS sont également métabolisés par la MAO A

	MAO A	CYP3A4	CYP2D6	CYP1A2
Sumatriptan Rizatriptan	X			
Almotriptan	X	X	X	
Zolmitriptan	X			X
Frovatriptan				X
Elétriptan		X		
Naratriptan	Par une large variété d' iso enzymes du CYP450			

EFFETS INDESIRABLES

- ✓ Sensations de fourmillement ou de chaleur
- ✓ Malaise ou fatigue, vertiges, somnolence
- ✓ Sensations de lourdeur, d'oppression
- ✓ Nausées, vomissements
- ✓ Troubles cardiovasculaires :
 - augmentation de la PA,
 - palpitations, troubles coronaires graves,
 - rares cas de syndrome de Raynaud

(Adultes de 18 - 65 ans)

MODALITES D'ADMINISTRATION

- ✓ A prendre **le plus tôt possible** dès l'apparition de la céphalée (pas pendant l'aura) :
 - meilleure efficacité si la prise est précoce au stade de céphalée légère
 - à prendre si possible dans l'heure qui suit le début de la crise
- ✓ 1 prise **renouvelable 1 fois** si réapparition des symptômes et **uniquement si la 1^{ère} prise a été efficace** (respecter un intervalle minimum de 1 à 4 h selon le Triptan)

Principaux symptômes de l'aura

Vision floue - Scotomes scintillants
Fourmillements - engourdissements - troubles du langage

- ✓ **Crise avec aura (= migraine ophthalmique)**: la prise d'un **AINS** dès le début de l'aura limitera la sévérité de la céphalée ultérieure
- ✓ **Si crise d'intensité légère** : **AINS** puis Triptan si persistance à 1 heure
- ✓ **Si crise d'intensité modérée ou sévère**: d'emblée un Triptan puis **AINS** si persistance à 1 heure
- ✓ **si crise avec récurrence systématique et/ou crise très sévère** :
Si crise très sévère : associer Triptan + AINS d'emblée
Si les récurrences sont récurrentes : essayer un Triptan à $\frac{1}{2}$ vie plus longue (Naratriptan ou Frovatriptan)

Changer de triptan si le 1^{er} essayé a été inefficace lors de 2 crises sur 3
(les profils pharmacocinétiques différents peuvent expliquer cette variabilité)

CONTRE-INDICATIONS DE TERRAIN

- IDM
- Angor
- AVC
- Accident ischémique transitoire
- HTA modérée ou sévère
- HTA légère non contrôlée
- Age > 65 ans (CI relative)



La vasoconstriction
dûe aux Triptans
peut entraîner
des troubles coronaires

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES COMMUNES A TOUS LES TRIPTANS

↪ Dihydroergotamine

↪ Ergotamine

==> Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire

==> Respecter un délai entre la prise du Triptan et celle du dérivé ergoté
(6H pour la DHE voie nasale et 24 H pour l'ergotamine)

IAM TRIPTANS / IMAO

IMAO NON SELECTIFS A-B	IPRONIAZIDE (Marsilid*) PHENELZINE (AAC) TRANLYCYPROMINE (AAC)	antidépresseur antidépresseur antidépresseur
IMAO SELECTIFS A	MOCLOBEMIDE (Moclamine*)	antidépresseur
IMAO SELECTIFS B	SELEGILINE (Déprényl*)	antiparkinsonien Antidépresseur (patchs EMSAM* - AAC)
LINEZOLIDE / TEDIZOLIDE	Zyvoxid* / Sivextro*	antibiotiques

↪ Association déconseillée avec les TRIPTANS non métabolisés par la MAO :

- Elétriptan
- Frovatriptan
- Naratriptan

↪ Association contre-indiquée avec les TRIPTANS métabolisés par la MAO :

- Almotriptan
- Rizatriptan
- Sumatriptan
- Zolmitriptan

Risque d'HTA, de vasoconstriction artérielle coronaire

- III -

LES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AU CGRP :

LES GEPANTS

TRAITEMENT DE LA CRISE (et/ou DE FOND)

Ces dernières années ont été marquées par la démonstration du rôle majeur du CGRP dans la physiopathologie de la migraine

En 2010

- ==> **TELCAGEPANT 1^{er} GEPANT par voie orale**
- ==> Bonne efficacité (testé versus un triptan)
- ==> Pas de vasoconstriction
- ==> **Mais toxicité hépatique +++**
- ==> avait mis un frein au développement de cette classe

Actuellement par voie orale (bonne efficacité versus un triptan et à priori une bonne tolérance hépatique)

- **RIMÉGÉPANT (Vydura* 75 mg) : 2022 - NRSS - Non agréé collectivités**
 - **Traitement aigu des crises** de migraine avec ou sans aura chez l'adulte
 - **Traitement de fond** de la migraine épisodique chez l'adulte ayant au moins 4 crises par mois (1 cpr tous les 2 jours).

Attention aux inhibiteurs ou aux inducteurs des CYP450.

- UBROGÉPANT (Ubrelvy*) : Approuvé au Canada » - novembre 2022
 - **Traitement des crises** de migraine avec ou sans aura

DEUXIEME PARTIE TRAITEMENTS DE FOND

Les listes de noms de spécialités sont non exhaustives
et données à titre indicatif



Parmi les propositions suivantes, concernant le traitement de fond, laquelle(lesquelles) est (sont) vraie(s) :

- A - Le but d'un traitement de fond est de supprimer les crises de migraine
- B - L'efficacité du traitement de fond est à évaluer au bout de 3 mois.
- C - Les traitements de fond sont à administrer à vie.
- D - Dans la migraine **épisode**, le traitement de fond de 1ère ligne repose sur les β -bloquants
- E - Dans la migraine **chronique**, le topiramate a le plus haut niveau de preuves parmi les traitements oraux.

Réponses : B - D - E

Migraine épisodique: présence de symptômes < 15 jours par mois

Migraine chronique: céphalée chronique > 15 jours par mois pendant au moins 3 mois

TRAITEMENT DE FOND

- Bêtabloquants
 - Métoprolol
 - Propranolol
- Antisérotoninergiques
 - Oxétorone
 - Pizotifène
- Antiépileptique
 - Topiramate
- Antagonistes des récepteurs CGRP
 - Atogépant
 - Eptinezumab
 - Erénumab
 - Frémanezumab
 - Galcanézumab
 - Rimégépant
- Toxine botulique
- Homéopathie / Oligothérapie

BUTS ET MODALITES DU TRAITEMENT DE FOND

- **Objectif principal** : réduire la fréquence et l'intensité des crises

Réduire le nombre de jours de migraine mensuels:

- de 50% en cas de **migraine épisodique** (présence de symptômes pendant moins de 15 jours par mois),
- de 30% en cas de **migraine chronique** (céphalée chronique pendant 15 jours ou plus par mois pendant au moins 3 mois)

- **L'évaluation de l'efficacité**: se fait au terme de 3 mois

- **Traitement de fond**

- A entreprendre en accord avec le patient

- Privilégier les **monothérapies** (les associations ne sont pas plus efficaces)

- **En cas d'efficacité et de bonne tolérance**, poursuivre la prophylaxie **6 à 12 mois** puis diminuer lentement. Reprendre le même traitement si la fréquence des crises augmente lors de la diminution ou après l'arrêt

Important de ré-évaluer le traitement car les crises fluctuent au fil des années

1

BETA BLOQUANTS

PROPRANOLOL, METOPROLOL (AMM)

Ces molécules sont à privilégier en 1^{ère} intention

- **Haut niveau de preuve d'efficacité dans la migraine épisodique selon la SFEMC**
- **Action antagoniste 5HT_{2B}** (La stimulation des récepteurs 5HT_{2B} au niveau des vaisseaux ==> vasodilatation)
- **Effets indésirables** : bradycardie, bronchospasme, hypotension orthostatique, syndrome de Raynaud, cauchemars, dépression....
- **Contre-indication** : asthme, Insuffisance cardiaque

2

TOPIRAMATE EPITOMAX*

- Il s'agit d'un Anticonvulsivant
- Haut niveau de preuve d'efficacité selon la SFEMC
(considéré comme étant le meilleur en cas de Migraine chronique)
- Effets indésirables multiples:
 - troubles neuropsychiques (troubles du langage, confusions...),
 - somnolence,
 - dépression,
 - perte de poids

ALERTE

Détournement de l'usage de ce PA vers une utilisation à visée amaigrissante



Ne doit plus être prescrit comme antimigraineux chez la femme enceinte,
Ni chez la femme en âge de procréer sans contraception hautement
efficace

==> Risques de **malformations et de troubles neurodéveloppementaux**
pour les enfants à naître

TOPIRAMATE (EPITOMAX ET GÉNÉRIQUES)
Évolution des conditions de prescription et de délivrance pour améliorer l'accès aux soins des femmes souffrant de migraine

Depuis le 6 janvier 2025

- Les **médecins compétents « douleur »**, en complément des **neurologues**, pourront initier un traitement par topiramate dans la prévention de la migraine chez des patientes en âge d'avoir des enfants utilisant une contraception hautement efficace.

Le renouvellement dans l'intervalle d'un an n'est pas restreint à une spécialité

- Le formulaire d'accord de soins est remplacé par une **attestation annuelle d'information partagée**. Les patientes en cours de traitement pourront toutefois utiliser leur formulaire d'accord de soins actuel jusqu'au terme de son année de validité.

ATTESTATION D'INFORMATION PARTAGÉE

Attestation destinée aux filles, aux adolescentes, aux femmes susceptibles d'avoir des enfants et aux femmes enceintes pour lesquelles un traitement par une spécialité à base de topiramate est envisagé ou est en cours :

EPITOMAX® et ses génériques

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.
- Cette attestation vise à s'assurer que toutes les informations et les risques relatifs à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse ont bien été expliqués à la patiente (et/ou son représentant *) et ont bien été compris. Elle doit être remise par le prescripteur et co-signée par le prescripteur et la patiente (ou son représentant *). Les médicaments à base de topiramate disposent d'une AMM en France dans l'épilepsie et la migraine.
- Chez les filles, adolescentes et femmes susceptibles d'avoir des enfants, un traitement par topiramate doit être initié et renouvelé annuellement **uniquement par un spécialiste neurologue ou pédiatre ou un médecin compétent « douleur »**. Dans l'intervalle d'un an, le traitement peut être renouvelé par tout médecin.
- Chez les patientes présentant une stérilité définitive, ce traitement peut être initié par tout médecin. En effet pour ces patientes, les restrictions précitées de prescription et de délivrance du topiramate ne s'appliquent pas.
- Chez les patientes ne présentant aucun risque de grossesse, temporaire ou définitif, seul le FEUILLET 1 de cette attestation doit être présenté à la pharmacie lors de la dispensation.
- La présente attestation (FEUILLET 2) doit être complétée (parties A et B) et signée par le médecin spécialiste neurologue ou pédiatre ou le médecin compétent « douleur » et la patiente (ou son représentant*) :
 - à l'initiation du traitement,
 - puis chaque année,
 - ou à tout moment si la patiente envisage une grossesse ou est enceinte.
- Un exemplaire complété et signé :
 - sera conservé et archivé par le médecin spécialiste neurologue ou pédiatre ou le médecin compétent « douleur » (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier de la patiente),
 - sera conservé par la patiente (ou son représentant*).
- Une copie sera transmise au médecin traitant.

(*) Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

Références :

(**)Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. Ann Neurol. 2023; 93(3):561-562.

(***)Hernandez-Diaz S, McElrath TF, Pennell PB et al. Fetal Growth and Premature Delivery in Pregnant Women on Anti-epileptic Drugs. Register nord-américain des grossesses sous médicaments antiepileptiques. Ann Neurol. 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMID:28856694

(****)Ces données sont issues de deux études observationnelles basées sur le suivi de près de 300 enfants issus des registres de pays nordiques.

Bjark M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. Publié en ligne le 31 mai 2022. doi:10.1001/jama.2022.1269.

Dreier JW, Bjark M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. JAMA Neurol. Publié en ligne le 17 avril 2023. doi : 10.1001/jama.2023.0674. En ligne avant Impression. PMID: 37067807.

Une troisième étude observationnelle menée aux États-Unis ne suggère pas de sur-risque chez environ 1 000 enfants âgés de 8 ans nés de femmes épileptiques exposées au topiramate in utero, par rapport aux enfants nés de femmes épileptiques non exposées à un antiepileptique.

Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022). In: EXTRAITS de l'ICPE 2022, la 38^e Conférence Internationale sur la pharmacopédrologie et la prise en charge du risque thérapeutique (ICPE), Copenhague, Danemark, 26-28 août 2022. Pharmacoeconomics Drug Saf, 2022; 31 Suppl 23-678, abstract 47.



FEUILLET 1

ATTESTATION D'INFORMATION PARTAGÉE

Attestation destinée aux patientes présentant une stérilité définitive ou ne présentant actuellement aucun risque de survenue de grossesse pour lesquelles un traitement par une spécialité à base de topiramate est envisagé ou est en cours :

EPITOMAX® et ses génériques

A présenter à la pharmacie à chaque délivrance du médicament

Nom du médecin prescripteur :

Nom et prénom de la patiente :

Nom et prénom de son représentant * (si applicable) :

Partie à compléter et signer par la patiente

Je / Mon représentant confirme qu'à ce jour je ne présente aucun risque de survenue de grossesse.

Par conséquent, les sections A et B de cette attestation ne s'appliquent pas à ma situation et ne seront pas renseignées. Cependant j'ai lu et compris que :

cette attestation devra être présentée à la pharmacie accompagnée de l'ordonnance pour chaque délivrance de mon médicament

Pour les patientes ne présentant actuellement aucun risque de grossesse :

je dois consulter au moins une fois par an mon médecin spécialiste (neurologue ou pédiatre) ou un médecin compétent « douleur » et sans attendre si ma situation au regard du risque de survenue de grossesse change

Signature de la patiente ou de son représentant :

Date :

Partie à compléter et signer par le prescripteur

Si la patiente présente une stérilité définitive

Cette attestation est à compléter :

- **partout médecin prescripteur** (généraliste, neurologue, pédiatre ou médecin compétent « douleur »)

- **une seule fois** et reste alors valable pendant toute la durée du traitement.

Selon le dossier médical de la patiente (ou son représentant), celle-ci **présente une stérilité définitive**.

Par conséquent, je confirme que les sections A et B de cette attestation ne s'appliquent pas et ne seront pas renseignées. De plus, les conditions de prescription et de délivrance spécifiques aux patientes susceptibles de procréer ne s'appliquent pas.

Néanmoins, j'ai bien signalé à la patiente qu'elle doit présenter cette attestation pour toute délivrance de son médicament.

Date :

Signature et tampon :

Si la patiente ne présente actuellement aucun risque de survenue de grossesse

Cette attestation est à compléter :

- **uniquement par un neurologue, un pédiatre ou un médecin compétent « douleur »**

- **au moins tous les ans**

- **si la situation de la patiente au regard du risque de survenue de grossesse évolue**

Selon les informations partagées par la patiente (ou son représentant), celle-ci ne présente **actuellement** aucun risque de survenue de grossesse. Par conséquent, je confirme que les sections A et B de cette attestation ne s'appliquent pas et ne seront pas renseignées. Néanmoins, j'ai bien informé la patiente du fait :

- que cette attestation doit être renseignée et signée chaque année, et plus tôt si sa situation évolue au regard du risque de survenue de grossesse.

- qu'elle doit présenter cette attestation pour toute délivrance de son médicament.

Date :

Signature et tampon :

ATTESTATION D'INFORMATION PARTAGÉE

Attestation destinée aux filles, aux adolescentes et aux femmes susceptibles d'avoir des enfants et aux femmes enceintes pour lesquelles un traitement par une spécialité à base de topiramate est envisagé ou en cours :

EPITOMAX® et ses génériques

A présenter à la pharmacie à chaque délivrance du médicament

A À remplir et signer par le médecin spécialiste (neurologue, pédiatre ou médecin compétent « douleur »)

Nom et prénom de la patiente :

Nom et prénom de son représentant * (si applicable) :

Je confirme que la patiente susmentionnée a besoin de topiramate car :

- Cette patiente ne répond pas de manière adéquate aux autres traitements
- Cette patiente ne tolère pas les autres traitements

Je confirme que j'ai expliqué les points suivants à la patiente susmentionnée (ou représentant *) :

- Les enfants exposés au topiramate pendant la grossesse présentent les risques suivants :
- Risque de malformations congénitales majeures, environ trois fois supérieur à celui observé dans le groupe de comparaison (**). Ces malformations incluent des fentes des lèvres et du palais (fentes labiales et palatines), des atteintes des organes génitaux (hypospadias) et une diminution de la taille de la tête et du cerveau (microcéphalies). Selon les dernières études, le risque observé de malformations majeures s'élève jusqu'à 9,5%. Risque augmenté de petit poids à la naissance du nouveau-né (****);
 - Risque de troubles neurodéveloppementaux 2 à 3 fois plus élevé que celui observé dans le groupe de comparaison (****). L'extrapolation des résultats de cette étude à la population française permet d'estimer :
 - un risque de survenue de troubles du spectre autistique jusqu'à 6 %
 - un risque de survenue d'une déficience intellectuelle jusqu'à 8 %
 - un risque de survenue de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (IDAH)
- Le traitement par topiramate doit être considéré au cas par cas et réévalué régulièrement par un médecin spécialiste de la migraine ou de l'épilepsie et ce, au regard du risque du topiramate en cas de grossesse et des alternatives thérapeutiques disponibles.
- Le topiramate pour la prophylaxie de la migraine est contre-indiqué pendant la grossesse et chez patientes susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace.
- Le topiramate pour l'épilepsie est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée et chez les patientes susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace. La seule exception concerne une patiente épileptique avec un projet de grossesse mais pour laquelle il n'existe pas d'alternative appropriée et qui a été pleinement informée des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse.

Dans la prophylaxie de la migraine et dans l'épilepsie, chez la patiente susceptible de procréer, l'utilisation du topiramate n'est possible que si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- La nécessité qu'un médecin spécialiste réévalue régulièrement le traitement par topiramate (au moins 1 fois par an) et la nécessité ou non de le poursuivre.
- La nécessité d'obtenir un test de grossesse plasmatique négatif à l'initiation du traitement. La réalisation de tests de grossesse au cours du traitement pourra s'envisager si nécessaire, en fonction du contexte clinique, à l'appréciation du médecin prescripteur (si la patiente est susceptible de procréer).
- La nécessité d'utiliser au moins une contraception hautement efficace (telle qu'un dispositif intra-utérin) ou deux formes de contraception complémentaires dont une méthode barrière, pendant toute la durée du traitement par topiramate et au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement (si la patiente est susceptible de procréer).
- La nécessité de fixer un rendez-vous avec un médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse afin de s'assurer de discuter en temps utile du passage à d'autres traitements, c'est-à-dire avant l'arrêt de la contraception et avant la conception.
- La nécessité de contacter son médecin spécialiste immédiatement en cas de grossesse suspectée pour réévaluer en urgence le traitement et mettre en place une surveillance spécifique de son enfant à naître pendant la grossesse et de son bébé / enfant après la naissance

Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que la patiente :

- a été informée des risques malformatifs et des risques de troubles neurodéveloppementaux pour le futur enfant
- reçoit la dose efficace de topiramate la plus faible possible
- est informée que si elle souhaite poursuivre sa grossesse, une surveillance spécifique de son enfant à naître pendant la grossesse et de son bébé / enfant après la naissance est nécessaire.

Nom du médecin prescripteur :

Signature et tampon : Date :

B

A remplir et signer par la patiente ou son représentant *

J'ai / Mon représentant * a discuté des éléments suivants avec mon médecin spécialiste et j'ai / mon représentant * a compris les points suivants :

- Pourquoi j'ai besoin du topiramate plutôt que d'un autre médicament.
- Je dois consulter au moins une fois par an un médecin spécialiste pour vérifier si le traitement par topiramate reste la meilleure option pour moi.
- Les enfants exposés au topiramate pendant la grossesse présentent les risques suivants :
- Risque de malformations congénitales majeures, environ trois fois supérieur à celui observé dans le groupe de comparaison (**). Ces malformations incluent des fentes des lèvres et du palais (fentes labiales et palatines), des atteintes des organes génitaux (hypospadias) et une diminution de la taille de la tête et du cerveau (microcéphalies). Selon les dernières études, le risque observé de malformations majeures s'élève jusqu'à 9,5 %.
 - Risque augmenté de petit poids à la naissance du nouveau-né (****);
 - Risque de troubles neurodéveloppementaux 2 à 3 fois plus élevé que celui observé dans le groupe de comparaison (****). L'extrapolation des résultats de cette étude à la population française permet d'estimer :
 - un risque de survenue de troubles du spectre autistique jusqu'à 6 %
 - un risque de survenue d'une déficience intellectuelle jusqu'à 8 %
 - un risque de survenue de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (IDAH)

Ces risques de troubles neuro-développementaux ne sont pas visibles à l'échographie :

- Les enfants exposés au topiramate doivent faire l'objet d'une surveillance spécifique pendant la grossesse et après la naissance.
- La raison pour laquelle je dois obtenir un test de grossesse plasmatique négatif, avant le début du traitement et si nécessaire par la suite (si je suis susceptible d'avoir des enfants). Des tests de grossesse pourront être réalisés durant le traitement si nécessaire selon l'avis de mon médecin.
- Je dois utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (par exemple un dispositif intra utérin ou stérilet ou 2 méthodes de contraception complémentaires comme la pilule avec une méthode de contraception barrière (préservatif ou diaphragme), sans interruption, pendant toute la durée du traitement par topiramate et **pendant au moins un mois après son arrêt** (si je suis susceptible d'avoir des enfants). En effet, le topiramate peut rendre ma pilule contraceptive moins efficace.
- Et/ou nous avons prévu une consultation avec un professionnel spécialisé pour des conseils en matière de contraception efficace.
- La nécessité de consulter mon médecin spécialiste **dès** que j'envisage une grossesse afin d'en discuter et de recourir à d'autres traitements avant l'arrêt de la contraception et avant la conception.
- Je dois demander un rendez-vous en urgence avec mon médecin spécialiste si je pense être enceinte.
- Le topiramate pour l'épilepsie est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, et chez les patientes susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace. La seule exception concerne une patiente épileptique avec un projet de grossesse mais pour laquelle il n'existe pas d'alternative appropriée et qui a été pleinement informée des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse.**
- Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et compris les points suivants :
- J'ai compris que le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, c'est-à-dire si c'est le seul traitement qui me convient après examen des autres traitements disponibles.
 - J'ai compris que je ne dois pas arrêter mon traitement sans avis vu mon médecin car un arrêt brutal du traitement peut conduire à la recrudescence des crises, ce qui pourrait avoir de graves conséquences pour moi et pour mon enfant
- J'ai compris que si je souhaite poursuivre ma grossesse une surveillance spécifique de mon enfant à naître pendant la grossesse et du développement de mon bébé / enfant après la naissance est nécessaire.
- J'ai compris que les troubles neuro-développementaux ne se verront jamais à l'échographie.

Le topiramate pour la prophylaxie de la migraine est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les patientes susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace.

- Dans le traitement prophylactique de la migraine, j'ai discuté avec mon médecin et j'ai compris que le topiramate est contre-indiqué en cas de grossesse.
- En cas de grossesse imprévue, j'ai compris qu'il fallait que je contacte mon médecin en urgence.
- À la pharmacie, je dois obligatoirement présenter cette attestation d'information signée et datant de moins d'un an accompagnée de l'ordonnance du neurologue, du pédiatre ou du médecin compétent « douleur » datant de moins d'un an et de l'ordonnance du médecin qui renouvelle le traitement le cas échéant.

Nom et prénom de la patiente :

Nom et prénom de son représentant * (si applicable) :

Signature et tampon : Date :

Le résumé des caractéristiques du produit et la notice sont consultables sur la base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publiques.medicaments.gouv.fr>

Ces documents complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/topiramate-et-grossesse> et sur les sites internet des laboratoires commercialisant des spécialités à base de topiramate.



3

ANTAGONISTES SEROTONINERGIQUES

POSSEDANT UNE AMM DANS CE CONTEXTE

PIZOTIFENE (Sanmigran*) (AMM)

- C'est l'**antagoniste sérotoninergique** dont l'efficacité est la mieux établie
- **Anti H1** ==> prise de poids (> 2Kg), somnolence
- **Effets anticholinergiques** ==> CI si glaucome ou hypertrophie bénigne de la prostate

OXÉTORONE (Nocertone*) (AMM)

- **Anti H1** ==> prise de poids, somnolence,

AMITRIPTYLINE (hors AMM) **LAROXYL*** Antidépresseur tricyclique

Haut niveau de preuve d'efficacité selon la SFEMC

- Anticholinergique ==> CI si glaucome ou hypertrophie bénigne de la prostate
- Anti H1 ==> prise de poids, somnolence

CANDESARTAN (hors AMM)

Haut niveau de preuve d'efficacité selon la SFEMC

VENLAFAXINE (hors AMM) **EFFEXOR*** Antidépresseur IRSNa

- Nausées

VALPROATE DE Na (hors AMM) **DEPAKINE*** Anticonvulsivant

- Tératogène et induit des troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utéro ==> Contre indiqué chez la femme enceinte ou en âge de procréer
- Autres effets indésirables : prise de poids, somnolence, troubles hépatiques...

GABAPENTINE (hors AMM) **NEURONTIN***

- Anticonvulsivant
- Nombreux effets indésirables : somnolence, vertiges...

AUTRES BÊTA-BLOQUANTS (hors AMM)

ATÉNOLOL, NADOLOL, NEBIVOLOL, TIMO



Parmi les propositions suivantes, concernant les anticorps monoclonaux anti CGRP, laquelle(lesquelles) est (sont) vraie(s) :

- A - Ils sont recommandés chez un patient ayant au moins 8 jours de migraine par mois et en échec d'au moins 2 traitements de fond
- B - Ils sont efficaces (80% de patients répondeurs)
- C - Ils peuvent être prescrits par les médecins généralistes.
- D - Ils peuvent être prescrits pendant la grossesse.
- E - ils peuvent être administrés par voie orale

Réponses : A - B

5

LES ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI CGRP

==> Développement d'anticorps monoclonaux anti CGRP en traitement de fond (préventif)

- l'un se lie directement aux récepteurs du CGRP (ERENUMAB) : antagoniste du récepteur
- d'autres se lient de manière sélective au CGRP et empêchent les deux isoformes (α et β) du CGRP de se lier à leurs récepteurs (EPTINEZUMAB, FREMANEZUMAB, GALCANEZUMAB)

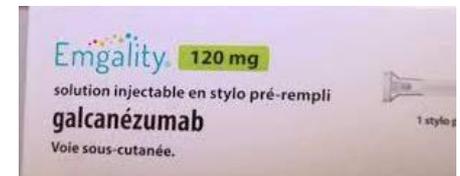
==> voie SC - 1 fois/mois

==> Bonne efficacité, à priori peu d'effets indésirables

==> Traitements coûteux

ERENUMAB (AIMOVIG*) AMM 2018 - remboursé
 FREMANEZUMAB (AJOVY*) AMM 2019 - non remboursé
 GALCANEZUMAB (EMGALITY*) AMM 2020 - non remboursé
 EPTINEZUMAB (VYEPTI) AMM 2022 - remboursé

- Anticorps monoclonaux recombinants humains (ERENUMAB) ou humanisés (EPTINEZUMAB - FREMANEZUMAB - GALCANEZUMAB)
- **Indiqués** dans la prophylaxie de la migraine sévère de l'adulte présentant au moins 8 jours de migraine par mois (avec échec de 2 traitements de fond classiques) et sans atteinte cardiovasculaire ==> Une injection SC par mois (demie vie = 28 jours)
- **EI les plus fréquents** : douleurs au site d'injection, vertiges, constipation, rush, prurit (A priori bonne tolérance CV)
- A éviter pendant la grossesse
- **Modalité de prescription**: réservés aux spécialistes en neurologie.



M Lanteri-Minet, Prophylaxie pharmacologique de la maladie migraineuse: quelles sont les avancées thérapeutiques?, Pratique Neurologique FM 2018;9:100-104

A Ducros, Actualités thérapeutiques dans la migraine, Pratique Neurologique-FMC 2019;10:193-197

6

AUTRES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AU CGRP : LES GEPANTS (voie orale)

Actuellement par voie orale

(avec une bonne tolérance hépatique et bonne efficacité versus un triptan)

➤ **RIMÉGÉPANT (Vydura* 75 mg)** - 2022 - NRSS - Non agréé coll

- Traitement aigu des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte
- **Traitement de fond** de la migraine épisodique chez l'adulte ayant au moins 4 crises par mois (1 cpr tous les 2 jours).

➤ **ATOGÉPANT (Aquipta* 10 et 60 mg)** - 2023 - NRSS

Traitement de fond de la migraine chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire établie, avec antécédent récent (< 6 mois) de syndrome coronarien aigu ou AVC/AIT, ou HTA)

La dose recommandée est de **60 mg une fois par jour**.

Les comprimés peuvent être pris **au cours ou en dehors des repas**.

En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4: la dose recommandée est de 10 mg d'atogépant une fois par jour.

Mécanisme d'action

Classiquement le Botox empêche la libération d'Ach au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques présynaptiques.

Intérêt dans la migraine: Il inhibe la libération des neurotransmetteurs (Substance P, CGRP) et diminue l'expression des récepteurs cellulaires de surface (TRPV1) ==> il réduit la douleur, l'inflammation neurogène.

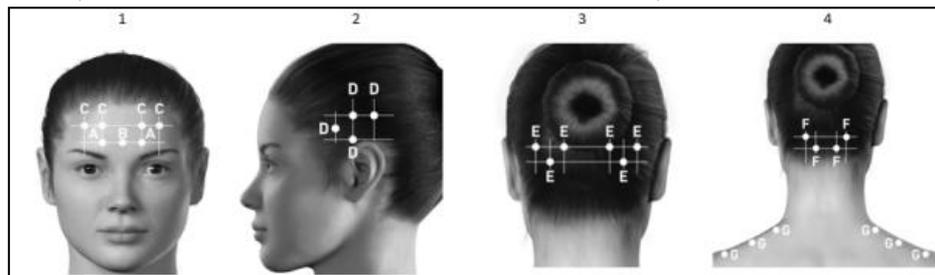
Indication (AMM 2021)

Traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de **céphalées au moins 15 jours par mois**) chez des **patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.**

Modalités d'administration

Intervalle minimum de 3 mois entre 2 séances d'injection

Les injections doivent être réparties sur 7 zones musculaires spécifiques de la tête / du cou



TROISIEME PARTIE

PRESCRIPTION DES ANTIMIGRAINEUX

Recommandations 2021 – MAJ décembre 2024
Société Française d'Études des Migraines et Céphalées (SFEMC)



<https://sfemc.fr/wp-content/uploads/2024/12/recommandations-prise-en-charge-de-la-migraine-chez-ladulte.pdf>

[Francesca Puledda](#) ; [Simona Sacco](#); [cristina.tassorelli](#) *et al* - International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine - Cephalalgia, Volume 44, Issue 8, August 2024, pages 1-45 - <https://doi.org/10.1177/03331024241252666>

TRAITEMENT DE LA CRISE STRATEGIE THERAPEUTIQUE

✓ Crise avec aura (= migraine ophtalmique):

Prendre un **AINS** dès le début de l'aura pour limiter la sévérité de la céphalée ultérieure

✓ Si crise d'intensité légère :

AINS puis Triptan si persistance à 1 heure

✓ Si crise d'intensité modérée ou sévère:

Prendre d'emblée un **triptan puis un AINS** si persistance à 1 heure

✓ Si crise avec récurrence systématique et/ou crise très sévère :

- Si crise très sévère : Associer **Triptan + AINS** d'emblée
- Si les récurrences sont récurrentes : essayer un **Triptan à $\frac{1}{2}$ vie plus longue** (Naratriptan ou Frovatriptan)

Changer de triptan si le 1^{er} essayé a été inefficace lors de 2 crises sur 3
(les profils pharmacocinétiques différents peuvent expliquer cette variabilité)

ANTIMIGRAINEUX ET GROSSESSE

Données du CRAT – Mise à jour 26/03/21

Dans 90% des cas la migraine s'améliore pendant la grossesse

TRAITEMENT DE LA CRISE - Sont envisageables :

- Paracétamol
- Triptans : **Sumatriptan** +++ (ou rizatriptan, zolmitriptan)
- Si nausées / vomissements : **Métoclopramide, Doxylamine**
- Avant 24 SA : L'**aspirine** et les **AINS** peuvent être utilisés ponctuellement

Pas d'AINS à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 SA), quelle que soit la voie d'administration, y compris en prise unique.

Pas de dérivés de l'ergot de seigle

•TRAITEMENT DE FOND

- L'**amitriptyline**, le **Propranolol** et le **Métoprolol** peuvent être utilisés

ANTIMIGRAINEUX ET ALLAITEMENT

Données du CRAT – Mise à jour 26/03/21

• TRAITEMENT DE LA CRISE

L'une des molécules suivantes peut être utilisée :

- Parmi les **antalgiques de palier 1** (ordre alphabétique) :
 - L'aspirine en prise unique
 - Le diclofenac
 - L'ibuprofène - Le kétoprofène
 - Le paracétamol
- Parmi les **triptans** :
 - De préférence le **sumatriptan**
 - Si cette option ne convient pas, l'**élétriptan**, le **rizatriptan**, ou le **zolmitriptan**.
- Si un **traitement de la nausée et/ou des vomissements** est nécessaire, on peut utiliser la **dompéridone** ou le **métoclopramide**.

• TRAITEMENT DE FOND

- L'**amitriptyline** ou le **propranolol** peuvent être utilisés

TRAITEMENT DE LA CRISE

Cas de la personne de plus de 65 ans

- **Si patient en bon état général** : suivre les recommandations destinées aux patients plus jeunes
- **Données limitées pour cette tranche d'âge** car ces patients ont souvent été exclus des essais
- **Le paracétamol** est à recommander en 1^{ère} intention si absence d'insuffisance hépatique
- Prudence avec Paracétamol + Caféine : risque d'abus médicamenteux
- **Les AINS** : en 2^{ème} ligne mais en tenant compte de la fonction rénale et de la tolérance gastrique
- **Les Triptans** : en 3^{ème} ligne si absence de contre indication cardiovasculaire

TRAITEMENT DE FOND STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il sera proposé un traitement de fond aux patients utilisant un traitement de crise :

- s'ils présentent une **migraine épisodique sévère** au moins 8 jours par mois
- ou s'ils présentent une **migraine chronique** depuis au moins 3 mois.

Adapter si besoin le traitement de fond aux pathologies du patient (HTA, dépression...)

EXEMPLES DE CHOIX DU TRAITEMENT DE FOND

- Patient hypertendu : bêta bloquant
- Céphalées de tension + crises de migraines : amitriptyline
- Etat dépressif : pas de bêta bloquant, ni de topiramate
- Migraines nocturnes ou du réveil : oxétorone

En traitement de fond de première intention dans la migraine épisodique

PROPRANOLOL ou **MÉTOPROLOL**

Lorsque un bêtabloquant n'est pas approprié:

- **AMITRIPTYLINE**
- ou **CANDÉSARTAN**
- ou **TOPIRAMATE** selon les préférences du patient et les comorbidités

En traitement de fond de première intention dans la migraine chronique

PROPRANOLOL

Le **TOPIRAMATE** a un **haut niveau de preuves** dans la migraine chronique mais ne peut plus être prescrit par le MG (chez la femme en activité génitale) sans consultation neurologique au préalable avec accord de soins annuel signé

Traitements de fond injectables recommandés dans la migraine

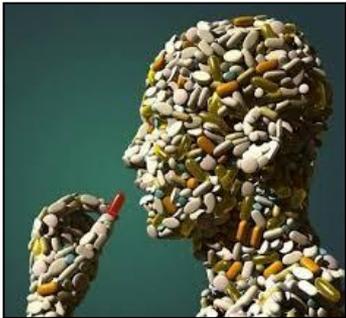
Après échec d'au moins deux traitements de fond oraux

<https://sfemc.fr/wp-content/uploads/2024/12/recommandations-prise-en-charge-de-la-migraine-chez-ladulte.pdf>

Traitement	Niveau de preuve d'efficacité	Force de la recommandation par la SFEMC
Toxine botulinique de type A <i>(à réaliser par médecin formé)</i>	Élevée dans la MC <i>Pas efficace dans la ME</i>	Forte
Anticorps anti-CGRP ou anti-récepteur du CGRP : <i>Prescriptions réservées aux neurologues</i>		
Erenumab <i>(voie SC mensuelle)</i>	Élevée dans la ME Élevée dans la MC	Forte dans la ME Forte dans la MC
Eptinezumab <i>(voie IV trimestrielle. Produit de la réserve hospitalière)</i>	Élevée dans la ME Élevée dans la MC	Forte dans la ME Forte dans la MC
Fremanezumab <i>(voie SC mensuelle)</i>	Élevée dans la ME Élevée dans la MC	Forte dans la ME Forte dans la MC
Galcanezumab <i>(voie SC mensuelle)</i>	Élevée dans la ME Élevée dans la MC	Forte dans la ME Forte dans la MC

ATTENTION AUX CEPHALEES PAR ABUS DE MEDICAMENTS

- Principal facteur de risque de progression de la migraine épisodique vers les céphalées chroniques quotidiennes: **la surconsommation de médicaments de la crise**
- Ce phénomène peut se produire **avec n'importe quel analgésique**, y compris le paracétamol ou les AINS.
- Pour les opiacés : la dose critique d'exposition est d'environ 8 jours par mois



ETAT DE MAL MIGRAINEUX



SEVRAGE (ambulatoire ou hospitalisation)



Parmi les thérapies non médicamenteuses suivantes, laquelle(lesquelles) a (ont) un rôle préventif sur la migraine :

- A - L'activité physique
- B - Les compléments alimentaires
- C - La relaxation,
- D - Le biofeedback,
- E - les techniques cognitivo-comportementales

Réponses : A - C - D - E

THERAPEUTIQUES NON MEDICAMENTEUSES

Efficacité prouvée

Relaxation

OUI

Rétro contrôle (biofeedback)

TCC (thérapies cognitives comportementales de gestion du stress)

Neuromodulation transcutanée

Efficacité non prouvée

Acupuncture

OUI



NON

Ne pas recommander

Homéopathie, compléments alimentaires (efficacité ??)

NON

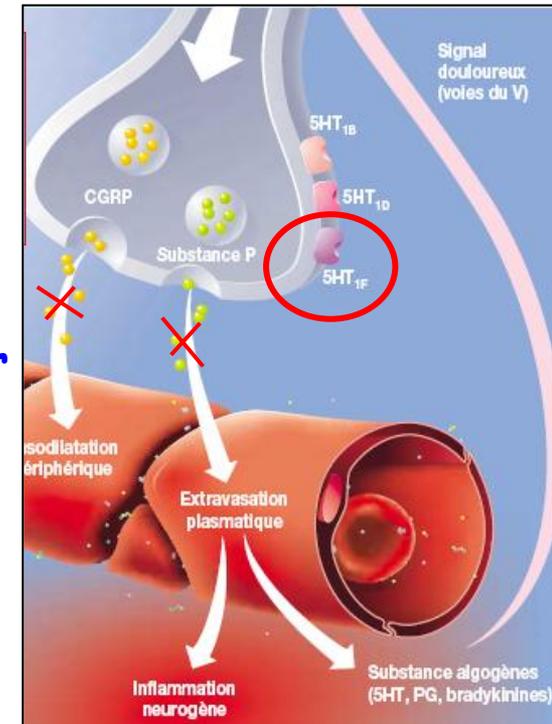
Manipulations cervicales (potentiellement dangereux)



QUATRIEME PARTIE
PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

LE LASMIDITAN : AGONISTE 5HT-1F TRAITEMENT DE LA CRISE

- Il diminue la libération de neuropeptides au niveau neuronal
- A été approuvé par la FDA en 2019
- Voie orale (comprimés)
- Aussi efficace qu'un Triptan mais sans effet vasoconstricteur
==> intérêt chez des patients présentant une pathologie cardiovasculaire
- Bonne tolérance : sédation, vertige
(attention aux personnes âgées)



- M Lanteri-Minet, Prophylaxie pharmacologique de la maladie migraineuse: quelles sont les avancées thérapeutiques?, Pratique Neurologique FM 2018;9:100-104
- A Ducros, Actualités thérapeutiques dans la migraine, Pratique Neurologique-FMC 2019;10:193-197
- G. Mick; Une nouvelle génération de traitements spécifiques de la crise migraineuse : ditans et gépants; Douleur analg. (2020) 33:153-156 <https://doi.org/10.3166/dea-2020-0128>



QUELQUES AUTRES PERSPECTIVES

Perspectives thérapeutiques dans la migraine - Anne Donnet - PII: S2666-4798(19)30002-3
DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.lpmfor.2019.12.002>

- **Anticorps monoclonal anti PACAP** (pituitary adenylate cyclase-activating peptide) = peptide vasodilatateur
- **Agoniste du récepteur purinergique P2Y13** qui inhibe le relargage du CGRP (même efficacité que le Sumatriptan)
- **Activateurs de phosphodiésterases (PDE 3 et PDE 5)**
- Les **antagonistes des récepteurs AMPA et KAINATE** : Tezampanel
- Modulateurs des **canaux potassiques et des canaux ASIC** (Acide-Sensing Ion Chanel).

Références :

Revised guidelines of the French Headache Society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 1: Diagnosis and assessment G. Demarquay, X. Moisset, M. Lanteri-Minet, S. de Gaalon, A. Donnet, P. Giraud, E. Guegan-Massardier, C. Lucas, J. Mawet, C. Roosi, D. Valade, A. Ducros. Rev Neurol 2021;177(7):725-733

Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2:Pharmacological treatment A. Ducros, S. de Gaalon, C. Roos, A. Donnet, P. Giraud, E. Guegan-Massardier, M. Lanteri-Minet, C. Lucas, J. Mawet, X. Moisset, D. Valadej, G. Demarquay. Rev Neurol 2021;177(7):734-752

Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 3: Non-pharmacological treatment. G. Demarquay, J. Mawet, E. Guegan-Massardier, S. de Gaalon, A. Donnet, P. Giraud M.Lanteri-Minet, C. Lucas, X. Moisset, C. Roos, D. Valade, A. Ducros. Rev Neurol 2021 ;177(7):753-759.

Medication overuse headache: Updating of the French recommendations regarding the treatment strategies. Corand V; working group; Moisset X, Radat F, Lucas C. Rev Neurol. 2021;177(7):760-764

Diashow: Migräne-Patienten optimal versorgen - 17 Praxis Empfehlungen der internationalen Kopfschmerzgesellschaft - Michael van den Heuvel - 29. November 2024

Francesca Puledda ; Simona Sacco; cristina.tassorelli et al - International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine - Cephalalgia, Volume 44, Issue 8, August 2024, pages 1-45 - <https://doi.org/10.1177/03331024241252666>