

Année universitaire 2015/2016

Alger le : 11/11/2015

Dr AMROUNI-GHORAB A

## Cours de pharmacie clinique

### Chapitre I : traitement des pathologies neuropsychiatriques :

# Traitement de la douleur

#### I/Introduction :

Définition de la douleur selon l'association internationale de l'étude de la douleur « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion »

Il existe les :

- Douleurs physiques
- Douleurs psychiques

Il n'y a pas de traitement standard de la douleur, il faut une adaptation individuelle.

#### II/ Généralités :

La douleur est classée soit selon :

- Sa durée
- Son origine

#### **II/1- Classification temporelle :**

a- **Douleur aiguë :** ressentie et transitoire

- ✓ Surtout rencontrée en postopératoire ou en traumatologie ;
- ✓ Due à un excès de nociception (réaction de survie)
- ✓ Génératrice d'anxiété ou de stress.

b- **Douleur chronique :**

- ✓ Se prolonge dans le temps, peut être assimilée à un syndrome (perd sa fonction d'alerte)
- ✓ Prolongation de plusieurs semaines ;
- ✓ Associée à une perte d'appétit et à des pertes de sommeil ;
- ✓ Entraîne souvent une dépression.

## II/2- Classification selon l'origine :

- a- **Douleur par excès de nociception** : stimulation des récepteurs périphériques due à :
  - ✓ Destruction lésionnelles tissulaires (traumatismes, brûlures)
  - ✓ Inflammation
  - ✓ Ischémie.
- b- **Douleur par désafférentation ou neurogène** : provient d'une interruption des voies de la nociception dû à des:
  - ✓ Lésions du système nerveux (amputation, neuropathie périphérique du diabétique,..)
  - ✓ Lésions du SNC (accident vasculaire thalamique, paraplégie, compressions,...)

## III/ Physiopathologie :

### III/1- Mécanismes périphériques :

Les récepteurs : chémorécepteurs sont des nocicepteurs activés par des stimuli :

- Mécaniques ;
- Thermiques ;
- Chimiques.

Situés en périphérie :

- Tissus cutanés ;
- Tissus musculaire ;
- Tissus articulaires ;
- Paroi des viscères.

L'activation des récepteurs génère des messages véhiculés par deux types de fibres :

- Les fibres A $\delta$   $\rightarrow$  douleur aiguë de type pincement, piqure (peu myélinisées)
- Les fibres C  $\rightarrow$  douleurs diffuses (non myélinisées)

L'activation des récepteurs se fait suite à la libération des médiateurs à proximité de ces récepteurs

- Lésion tissulaire : libération d'ions H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> = activateurs des nocicepteurs.
- Inflammation : formation des **Prostaglandines PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, Leucotriènes LTB<sub>4</sub>, Bradykinines** (permet de sensibiliser les nocicepteurs aux ions H<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>)
- Les nocicepteurs peuvent également libérer la **Substance P** (auto activateur des nocicepteurs)
- Les nocicepteurs sont également stimulés suite à la dégranulation des mastocytes = **Histamine + Sérotonine**.

### III/2- Mécanisme médullaire :

- Entrée de la stimulation au niveau des racines rachidiennes postérieures ;
- Transmission par des neurones médullaires (spinaux) vers les centres supérieurs (faisceaux spino-thalamiques ; faisceaux spino-réticulaires au niveau bulbaire ; faisceaux spino-pontomésencéphaliques vers le mésencéphale).
- Les ligands endogènes dit **enkephalines** sont des agonistes des **récepteurs opioïdes** des fibres afférentes (présynaptiques) **A $\delta$  et C** = se qui bloc la libération de la substance P et entraîne une diminution de la transmission du message médullaire de la douleur.

- Les médiateurs médullaires = **somatostatine – Vaso Intestinal Peptid VIP – acides aminés excitateurs : Glutamate.**

### III/3- Mécanismes supraspinaux :

Le message arrive au niveau supraspinal par :

- Les relais bulbaires : réaction d'éveil et de motricité ;
- Les relais mésencephamiques : réactions émotionnelles ;
- Les relais thalamiques : réaction motrice et émotionnelle, sensation d'intensité et de localisation de la douleur.

### III/4- Système de contrôle :

- Le contrôle segmentaire : les afférences A $\alpha$  et A $\beta$  (grosses fibres) à l'origine des sensations tactiles = inhibent au niveau médullaire la transmission des influx nociceptifs ; d'où l'utilisation des techniques de neurostimulation de faible intensité et de fréquence élevées pour combattre la douleur.
- Le contrôle d'origine supraspinal : à partir du tronc cérébral (mésencéphal- bulbe)
  - Voie descendante : inhibitrice ;
  - Les médiateurs : Sérotonine ; Noradrénaline en plus de la libération des endorphines.

## IV/ Classification des médicaments antalgiques :

**Les antalgiques** : calment ou suppriment la douleur ;

**Les analgésiques** : suppriment la sensibilité à la douleur.

### IV/1- Les antalgiques non opioïdes :

- Antalgiques purs : **FLOCTAFENINE- NEFOPAN.**
- Antalgiques antipyrétiques : **PARACETAMOL (Acetaminophène)**
- Antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : **ASPIRIN – FENOPROFENE – IBUPROFEN – KETOPROFENE – DICLOFENAC – NAPROXENE – ACIDE MEFENAMIQUE.**
- Antalgiques anti-inflammatoires inhibiteurs préférentiel de la cyclooxygénase 2 (COX2) : **NIMESULIDE.**
- Antalgiques anti-inflammatoires inhibiteurs selectif de la cyclooxygénase 2 (COX2) : **CELECOXIB – ETORICOXIB – PARECOXIB.**

### IV/2- Antalgiques opioïdes :

- Antalgiques opioïdes faibles : CODEINE – DIHYDROCODEINE – TRAMADOL.
- Antalgiques opioïdes forts :
  - Agonistes purs : MORPHINE – FENTANYL – HYDROMORPHONE – PETHIDINE – OXYCODONE.
  - Agonistes partiels : BUPRENORPHINE – NALBUPHINE.

### IV/3- Anesthésiques :

- Protoxyde d'azote : (50% O<sub>2</sub>, 50% N<sub>2</sub>O)

## V/ Mécanisme d'action :

### **V/1- Antalgiques non opioïdes :**

- Action périphérique niveau des lésions tissulaire :
- Inhibition de la synthèse de la COX et donc des Prostaglandines se qui diminue la sensibilisation des fibres A $\delta$  et C aux médiateurs algogènes (histamines, sérotonine, bradykinine, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, etc...)
- Peuvent avoir une action centrale : PARACETAMOL  
Meilleur diffusion centrale : inhibition de la COX centrale, pourrait stimuler la voie sérotoninergique descendante inhibitrice (stimulation des récepteurs sérotoninergiques des interneurons inhibiteurs de la corne dorsale de la moelle), un métabolite du PARACETAMOL serait un activateur du TRPV1 (Transient Receptor Potentiel Vanilloïd-1) récepteur canal cationique dont l'activation prolongée conduirait ç une désensibilisation et donc une analgésie.

Ces antalgiques sont caractérisés par un effet plafond se qui sous entend un effet limité.

### **V/2- Antalgiques opioïdes :**

- Action centrale :
  - a- Action spinale : récepteurs opioïdes (diminution de message nociceptif en inhibant la libération de la Sub P) ;
  - b- Action supraspinale : récepteurs opioïdes du SNC (augmentation du contrôle inhibiteur)
- Ont également une action périphérique (à l'origine d'effets indésirables)
- L'affinité des médicaments opioïdes est différente d'un produit à un autre.

$\mu(\mu_1, \mu_2)$	Analgésie spinale et supra spinale. Euphorie, dépression respiratoire, dépendance physique.
$\kappa(\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3)$	Analgésie spinale. Sédation, myosis.
$\delta$	Analgésie Modification du comportement affectif

- Les agonistes (purs de faible activité ou forte activité)
- Agonistes –antagonistes (agonistes partiel) de forte activité se fixent sur un récepteur avec une affinité plus forte que la morphine = activité caractérisée par un effet plafond.
- Antagonistes diminuent ou suppriment l'effet des agoniste (sans intérêt pour la thérapeutique antalgique) utilisé dans les schémas de sevrage lors des intoxications et des états de toxicomanie.

### **V/3- Protoxyde d'azote : N<sub>2</sub>O**

L'effet analgésique majeur : sédatif conserve l'état conscient perturbe le psychisme (gaz hilarant) inhibe les récepteurs NMDA au glutamate

#### **V/4- médicaments n'appartenant pas strictement à la classe des antalgiques mais utilisés dans les douleurs neurogènes :**

- Seuls ou associés ;
- Antidépresseurs : action sérotoninergiques (axe descendant fibres A $\alpha$  et A $\beta$  inhibitrice de la voie de la douleur)
- Anticonvulsivants : action GABAérgique : par diminution des messages excitateurs A $\delta$  et C.
- TIAPRIDE (Neuroleptiques) : douleurs intenses.

#### **VI/ Pharmacocinétique :**

Tableau pharmacocinétiques des antalgiques

#### **VII/ Critères de choix thérapeutique :**

Selon la nature ou l'intensité de la douleur

#### **VII/1- Douleurs neurogènes :**

Répondent peu aux AINS et au PARACETAMOL

Les opioïdes forts + TRAMADOL peuvent avoir une efficacité pour les douleurs des diabétiques et les douleurs post-zostériennes (après une affection du Zona) ;

Les Douleurs par désafférentation et neurogènes sont traités principalement par :

Antidépresseurs tricycliques : douleurs permanentes : AMITRIPTYLINE , CLOMIPRAMINE, IMIPRAMINE à des doses inférieures à celles utilisées pour la dépression ;

- Anticonvulsivants CARBAMAZEPINE (douleurs fulgurantes) GABAPENTINE (douleurs fulgurantes et permanentes)  
Rq : ces deux classes ont une efficacité limitée.
- Neuroleptiques : **TIAPRIDE** ;
- Neurostimulants ;
- Parfois les anesthésiques locaux : CAPSAINE.

#### **VII/2- Douleurs par excès de nociception :**

Répondent bien aux antalgiques non opioïdes, opioïdes, anesthésiques locaux, N<sub>2</sub>O (douleurs aiguës).

- Douleurs postopératoires :
  - ✓ Antalgiques non opioïdes : chirurgies de surface peu douloureuse : **PARACETAMOL** douleurs faible à moyenne intensité ; **AINS** chirurgie à forte composante inflammatoire (chirurgie de surface, chirurgie dentaire ; ORL, Orthopédiques) l'**ASPIRINE** est contre indiquée pour les risques hémorragique qu'elle peu engendrer.
  - ✓ Antalgiques opioïdes : **MORPHINE** traitement de choix en postopératoire ; **CODEINE** + **PARACETAMOL** douleurs postopératoire modérées. Les agonistes/antagonistes (agonistes partiels) ne sont pas documentés par rapport à la MORPHINE.
- Soins de pansement et douleurs de courte durée : **N<sub>2</sub>O**.
- Dans les douleurs des brûlés la **MORPHINE** est très souvent utilisée, pour les soins on utilise fréquemment le **N<sub>2</sub>O** avec ou sans **KETAMINE (anesthésique local)**.

### **VII/3- Douleurs mixtes neurogènes et par excès de nociception :**

- Cancer :
  - ✓ Douleur par excès de nociception : recommandation par palier (ne pas remplacer un antagoniste par un autre de la même classe) ;
  - ✓ Douleurs par désafférentation : les psychotropes et les corticoïdes sont utilisés en association : AMITRIPTYLINE et IMIPRAMINE (AMM) les neuroleptiques LEVOMEPRIMAZINES + HALOPERIDOL + TIAPRIDE utilisent également les DIPHOSPHONATES dans la réduction des douleurs osseuses et aux compressions médullaires démontré cliniquement.
  - ✓ Infections par le VIH : même traitement que les douleurs par nociception, les douleurs neurogènes sont pris en charge par : ANTIÉPILEPTIQUE, pour les douleurs fulgurantes ; les ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES pour les douleurs neurogènes de types permanentes.

### **VIII/ Optimisation thérapeutique :**

#### **VIII/1- Posologie et plan de prise :**

Les règles à respecter :

- Pour les douleurs chroniques : anticiper par un traitement régulier et préventif. Le traitement à la demande (inter-doses) sont utile en cas de réapparition se qui nous oblige à revoir la posologie du traitement de fond.
- Pour les douleurs aigue : le rythme est en fonction du besoin. En cas de douleur prévisible (cas d'examen douloureux) ajout d'une dose de MORPHINE d'action rapide.
- L'augmentation des doses : doit respecter la conscience du sujet.

#### **VIII/2- Adaptation posologique :**

Les concentrations plasmatiques sont sans utilité.

L'ajustement se fait en fonction de l'efficacité du traitement et de l'apparition des effets indésirables.

### **IX/ Adaptation posologique :**

#### **IX/1- Méthodes d'évaluation de la douleur :**

Chez l'adulte :

- **Evaluation quantitative** : Intensité de la douleur.
  - Expression verbale de la douleur par le patient :
    - ✓ Impacte psychique : « gênant » « insupportable » « pénible ».
    - ✓ Conotation sensorielle : « brulure » « décharge » « raideur ».
    - ✓ Intensité de la douleur : « coup de poignard » « pesanteur ».
  - Expression comportementale : par l'observation du patient, évaluer la sévérité de la douleur
    - ✓ Envahissement du langage par la plainte ;
    - ✓ Réduction des activités spontanées ;
    - ✓ Demande d'antalgiques.

➤ **Evaluation quantitative** : il existe différentes échelles :

- Echelle verbale simple (EVS) 5 niveaux :  
0 : absence ; 1 : faible ; 2 : modéré ; 3 : intense ; 4 : extrêmement intense.  
Avantages : comprise par le malade ;  
Inconvénients : peu sensible car elle comporte peu de catégories.
- Echelle visuelle analogique (EVA) :  
L'évaluation se fait grâce à une règlette entre seuil bas (pas de douleur) à haut (douleur maximale) « thermomètre de la douleur » le verso de la règlette comporte une graduation de 0 à 100 mm (permet au clinicien de donner une valeur à la douleur).  
L'évaluation peut être de la douleur de l'instant ainsi que celle de 8h au paravent ce qui permet d'évaluer l'efficacité du traitement de fond et les inter-doses.
- Echelle numérique : de 0 à 10

Chez l'enfant :

- Système sérotoninergique inhibiteur immature ;
- Douleur incomprise ;
- Absence de l'expression verbale ;
  - ✓ Chez l'enfant de moins de 6ans l'évaluation se base sur l'observation clinique (signes clinique ; échelle spécifique)
  - ✓ Chez l'enfant de plus de 6ans : EVA.

**IX/2- Méthode de titration pour la douleur aiguë :**

- ✓ Titration par morphine en IV : dose max de 0.05 à 0.15 mg/kg

La dilution est de 1mg/ml se fait par administration répétée de 1 à 2 mg toutes les 5 à 10 min jusqu'à sédation de la douleur.

Un antiémétique est utilisé et les effets indésirables surveillés.

- ✓ Titration faite uniquement par le clinicien par titration à la MORPHINE en IV évaluation par EVA détermination de la dose de charge, réduction de 50% de l'intensité de la douleur (en évitant la sédation et la dépression respiratoire) perfusion continue de la moitié de la dose de charge toutes les ½ vies plasmatiques.  
Si la douleur réapparaît administration en bolus de la quantité d'une heure.
- ✓ Titration faite conjointement entre le patient et le clinicien (PCA) :  
Evaluation et titration par la MORPHINE en IV selon la demande, l'intérêt est que le patient titre sa douleur sous contrôle du clinicien.  
La dose totale est inférieure 30% de la dose conventionnelle.  
La variabilité pharmacocinétique et dynamique est supprimée par cette adaptation individuelle.
- ✓ Titration par la MORPHINE en VO (voie orale) 10 mg à libération immédiate (forme à libération immédiate) toutes les 4heures si EVA  $\geq 30$ mm rapprocher les prises 1H sans dépasser 4 prises successives.

### **IX/3- Adaptation posologique pour les douleurs chroniques :**

- Se fait en fonction de l'effet clinique et des effets indésirables.
- MORPHINE LP (libération prolongée) : 30mg /12h. des inter-doses de morphines à libération immédiate sont utilisées toutes les 4h (1/10<sup>e</sup> au 1/6<sup>e</sup> de la dose journalière).
- Si la dose est inefficace, augmenter les doses initiales par palier de 30 à 50%.
- Si les effets indésirables apparaissent et que les doses sont efficaces pour calmer la douleur, diminuer les doses par palier de 25 à 50% ;
- Chez l'enfant se fait en 24 à 36 h en augmentant la posologie de 50% toutes les 2 demi-vies plasmatiques.
- La fourchette thérapeutique est comprise entre 5 et 10 mg/h.

### **X/ Choix de la voie d'administration :**

Il faut toujours essayer de privilégier la voie orale, au cas où elle est impraticable passer à la voie intraveineuse.

#### **X/1- Antalgiques non opioïdes :**

- Voie parentérale dans les douleurs aiguës ;
- Voie orale en relai.

#### **X/2- Antalgiques opioïdes :**

- Voie parentérale : MORPHINE dans les douleurs aiguës (IV – SC) dans le cas où la VO est impraticable. Cette voie est également utilisée lors de douleurs aiguës entre 2 prises orales. En cas de traitement prolongé l'IV est préférée à la SC.
- Voie orale : les effets indésirables sont atténués par rapport à la IV. Les CHLORHYDRATES DE MORPHINE sont intéressants pour les enfants et les personnes âgées (2ml pour les nourrissons et 5ml pour les enfants) pour le SULFATE DE MORPHINE sous forme de gélules avec des granules qui peuvent être mélangés aux aliments ou utilisées par voie nasale (alimentation par sonde nasale).
- Voie spinale : les doses par péridurale sont 10 fois inférieures aux doses par IV et les doses par intrarachidienne sont 100 fois inférieures aux doses de la voie IV (les effets indésirables sont amoindris par ses voies). Il faut prendre en considération les risques de dépression respiratoire avec ses deux voies.
- Voie transdermique : FENTANYL (Durogesique\*) l'effet s'exprime avec une variabilité interindividuelle.
- Voie sublinguale : BUPRENORPHINE- FENTANYL (nausées et vomissement fréquents).

#### **X/3- Anesthésiques locaux :**

Cas de douleurs aiguës par infiltration.

### **XI/ Prévention de l'iatrogénèse :**

#### **XI/1- Prévention des effets indésirables :**

- **Antalgiques non opioïdes :**
- Allergie ;



- Ulcération digestive : adjonction d'inhibiteurs à la pompe à protons ou d'un cytoprotecteur surtout avec les AINS dérivés de l'ACIDE PROPIONIQUE. Les COXIBES ont une meilleure tolérance digestive que les AINS.
- Risque hémorragique : chez les prématurés par immaturité du processus d'agrégation sanguine.
- Hépatites cytolytiques : PARACETAMOL toxique à dose thérapeutique.
- Syndrome de Raye : avec l'ASPIRINE dans ses cas privilégier le PARACETAMOL.
- Atteint de l'acuité auditive avec les salicylés.
- Insuffisance rénale aigüe : AINS.
- Réaction parasympholytique : NEFOPAN en IV (l'IM est préférée).
- **Antalgiques opioïdes :**
- Nausées, vomissements : par action au niveau de la CTZ, associer des antiémétiques.
- Constipation : respecter les règles hygiéno-diététiques ;
- Rétention urinaire : par augmentation des tonus sphinctériens ;
- Hypotension : par libération l'histamine, associer les corticoïdes et des  $\beta_2$ stimulants.
- Dépression respiratoire surtout pour les nouveau-nés.
- Sédation : diminuer les doses ;
- Convulsion : surtout avec la PETHIDINE par des métabolites toxiques ;
- Tolérance : rare pour le traitement antalgique effet plafond avec les agonistes/antagonistes.
- Dépendance psychique et physique en cas d'arrêt brutal.

#### **XI/2- Contre-indications absolues :**

- **Antalgiques non opioïdes :**
- Hypersensibilité : l'Aspirine est CI chez les asthmatiques.
- Ulcère gastrique : privilégier les inhibiteurs sélectifs de la COX2
- Affections cardiaques et vasculaires : les COXIBES CI (retrait du ROFEXOXIB (VIOXX\*) pour une augmentation des fréquences des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux)
- Insuffisance hépatocellulaire : PARACETAMOL apparition d'effets indésirables à partir de doses  $\geq 4g$
- Glaucomes, obstacles uréthro-prostatiques : NEFOPAN pour son effet anti cholinergique.
- Maladies hémorragiques ou risque hémorragique : Aspirine ;
- Grossesse : CI les 5 premiers mois (effet tératogène) et à partir de 6mois toxicité cardio-pulmonaire et rénal.
- Allaitement ;
- **Antalgiques opioïdes :**
- Hypersensibilité ;
- Insuffisance respiratoire : évaluation du rapport bénéfice /risque pour la CODEINE , chez les asthmatiques ;
- Insuffisance hépatocellulaire : DIHYDROCODEINE (retard d'élimination) ;
- Insuffisance hépatocellulaire grave ;
- Syndrome abdominale aigüe d'étiologie non déterminé.
- Grossesse : fin de grossesse risque de dépression respiratoire chez le n-né en plus du syndrome de sevrage en cas de traitement chronique.
- Allaitement ;
- Enfants : sauf pour la morphine

- Autre cas : traumatisme crânien – hypertension intracrânienne, convulsions, douleurs abdominales de cause inconnue, intoxication éthylique.

### **XI/3- associations médicamenteuses à proscrire :**

Tableau 2

### **XII/ Conseils aux patients :**

- Traitement de fond : la prise doit être régulière ;
- Espacement des prises : selon la durée d'action du composé, forme pharmaceutique,
- AINS : prise au cours du repas ;
- Formes solides : prise avec un grand verre d'eau ;
- Les préparations aqueuses de morphines doivent être conservé à 4°C et à l'abri de la lumière ;
- La posologie en ml et non pas en cuillères ;
- Les injectables ne doivent pas être mélangées avec d'autres préparations ;
- Favoriser les préparations extemporanées : ex ac acetylsalicylique de lysine
- Insister sur l'intervalle des prise des doses et des doses elle mêmes ;
- En cas de récédive de la douleur prévenir le médecin pour modifier la posologie ou le traitement ;
- Eviter l'automédication ;
- Pour l'enfant, éviter de diviser les formes solide pour adultes ;
- En cas de grossesse favoriser le paracetamol ;
- En cas d'effets indésirables prévenir le médecin ;
- Eviter de casser ouvrir ou broyer les gélules si le pharmacien ne l'autorise pas,
- Expliquer la prescription des opioïdes pour les patents et la famille et éclaircir le point des risques de toxicomanie.

## Cours de pharmacie clinique

### Chapitre I : traitement des pathologies neuropsychiatriques :

# Traitement de la migraine

#### I/ Généralité et définition:

« La migraine est une céphalée chronique paroxystique (13 variétés) et un des 4 types de céphalées chroniques. Caractérisées par des épisodes récurrents de céphalées d'une durée de 4 à 72h (crise) sans séquelles séparés par des intervalles libres »

#### II/ Physiopathologie :

- Complexe et incomplète ;
- La théorie neuro-vasculaire retenue : activité trigémino-vasculaire.
- Prédisposition génétique : terrain migraineux à l'origine d'une hyperexcitabilité du cortex cérébral ou de dysfonctionnement du tronc cérébral.
- Le déclenchement du à des stimuli :
  - ✓ Endogènes (rythmes biologique)
  - ✓ Exogène (stress- lumière- odeurs)

#### II/1- Etapes physiopathologiques :

- Troubles extensif et transitoires de l'homéostasie ionique, ( $H^+$ ,  $K^+$ ) au niveau des **neurones corticaux , cellules gliales** = dépression corticale à l'origine de l'aura migraineuse.
- Activation excessive du système trigémino-vasculaire = libération des neuropeptides inflammatoires et vasoactifs : Substance P, calcitonine gène relative peptide (CGRP), NO, sérotonine (5 hydroxytryptamine 5HT).
- Réaction inflammatoire au niveau de la dure mère associé à une vasodilatation des vaisseaux cérébraux.
- Extravasation plasmatique de substances algogène et inflammatoires entraînant une stimulation des récepteurs périvasculaires et une activation des neurones nociceptifs au niveau bulbaire.
- La prépondérance féminine de la migraine témoigne d'un lien étroit entre migraine et hormones ;
  - ✓ Au niveau vasculaire les œstrogènes ont un effet vasodilatateur par blocage de la libération de NO.

- ✓ Ces hormones modulent l'action des neurotransmetteurs au niveau du système trigémino-vasculaire et du tronc cérébral.

### III/ Aspect clinique, sémiologique et diagnostic :

- La fréquence, l'intensité et l'expression clinique est différente d'un individu à un autre et même chez le même sujet.
- On a établi une classification des migraines : 6 types différents.

#### **III/1- Migraine sans aura :** c'est un dysfonctionnement neurologique transitoire réversible)

- La crise de migraine précède plusieurs heures avant les céphalées de signes annonciateurs ou « Prodromes » :  
Asthénie- somnolence – sensation de fin- troubles de l'humeur (irritabilité, euphorie)
- Ces prodromes varient d'un sujet à un autre et le malade apprend à les reconnaître.
- Le diagnostic de la migraine sans aura est essentiellement clinique et repose sur les 2 points :  
Evolution par crises récurrentes, séparées par des intervalles libre de toute douleur ;  
Présence des critères diagnostiques définis par l'IHS (International Headache Society)

D'autre

A - Au moins cinq crises répondant aux critères B – D.

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

C - Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :

- unilatérale,
- pulsatile,
- modérée ou sévère,
- aggravation par les activités physiques de routine, telle que montée ou descente des escaliers.

D - Durant les céphalées, au moins l'un des caractères suivants :

- nausée et/ou vomissement,
- photophobie et phonophobie.

E - Au moins l'un des caractères suivants :

- l'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas une affection codée dans les groupes 5 à 11 (céphalées symptomatiques),
- ou bien celles-ci ont été écartées par les investigations complémentaires,
- ou bien celles-ci existent mais les crises migraineuses ne sont pas survenues pour la première fois en relation temporelle étroite avec ces affections.

---

#### **III/2- Migraine avec aura :**

- Moins fréquente
- Le diagnostic est strictement clinique ;
- Les critères diagnostiques sont décrits ci-après
- Crises précédées voire accompagnées d'aura (dysfonctionnement neurologique transitoire totalement réversible) ;
- Trouble focal puis s'étend progressivement en plus de 4 minutes se qui constitue **la marche migraineuse** (important pour le diagnostic différentiel avec d'autres affections neurologiques ex : accident ischémique transitoire).
- Les symptômes sont :(par ordre de fréquence décroissant)
  - ✓ Troubles visuels (migraine ophtalmique) 2 yeux.

- ✓ Troubles du langage : aphasie
- ✓ Troubles moteurs rares : faiblesse musculaire ; suppression de la motricité de la moitié du corps.

A - Au moins deux crises répondant aux critères de B.

B - Au moins 3 des 4 caractéristiques suivantes :

- un ou plusieurs symptômes de l'aura, totalement réversibles et indiquant une perturbation corticale focale ou une perturbation du tronc cérébral ;
- le symptôme de l'aura se développe progressivement sur plus de quatre minutes et en cas de deux ou plusieurs symptômes, ils surviennent successivement ;
- la durée de chacun des symptômes de l'aura n'excède pas 60 minutes. S'il y a plusieurs symptômes, la durée acceptée est augmentée en conséquence ;
- la céphalée fait suite à l'aura après un intervalle libre de moins de 60 minutes mais peut parfois commencer avant l'aura ou lui être contemporaine.

C - Au moins un des caractères suivants :

- l'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas de désordre organique ;
- l'histoire, l'examen physique et neurologique suggèrent un désordre organique mais celui-ci est écarté par la neuro-imagerie ou tout autre procédé de laboratoire ;
- un désordre organique existe mais les crises migraineuses ne sont pas apparues pour la première fois en liaison temporelle avec celui-ci.

#### **IV/ Classification des médicaments utilisés dans le traitement des migraines :**

2 grandes catégories :

- Médicaments du traitement de la crise ;
- Médicaments du traitement de fond.

##### **IV/1- Traitement de la crise :**

- Médicaments non spécifiques : antalgiques non opioïdes- AINS ;
- Médicaments spécifiques : Dérivés de l'ergot de seigle, agonistes serotoninergiques 1B et 1D (TRIPTANS) tableau 1

##### **IV/2- Traitement de fond :**

- B bloquant ;
- Antiserotoninergiques dérivés ou pas de l'ergot de seigle ;
- Antiepileptiques ;
- Antidépresseurs ;
- A bloquants ;
- Antagonistes calciques.

## **V/ Mécanismes d'actions :**

**V /1- Antalgiques non opioïdes :** voir cours antalgiques

**V/2- Dérivés de l'ergot de seigle :**

**ERGOTAMINE et DIHYDROERGOTAMINE :** leur effet pharmacologique est complexe

- Effet agoniste partiel sérotoninergique : récepteurs 5HT<sub>1</sub>, 2 ET 7 ;
- Agoniste dopaminergique,
- Agonistes  $\alpha$  adrénergiques : vasoconstricteur des artères cérébrales (origine de l'action antimigraineuse).
- L'effet vasoconstricteur de la dihydroérgotamine moins intense (faible biodisponibilité par voie orale) ;
- Stimule l'area-postrema et le centre du vomissement.

**Remarque :** la vasodilatation périphérique est à l'origine d'effets indésirables : spasmes vasculaires ou extrémités froides.

**V/3- Triptans :**

- Similitude structurale avec la sérotonine.
- Agonistes sélectifs des récepteurs : 5HT<sub>1B</sub> et 1D vasculaires : provoque une vasoconstriction au niveau de la dure mère cérébrale.
- Diminue l'inflammation vasculaire.
- Inhibition des fibres sensorielles du noyau trigéminal.

**V/4-  $\beta$  bloquants :**

- Sans activité intrinsèque ;
- La sélectivité des récepteurs B<sub>1</sub> ou B<sub>2</sub> sans impacte sur l'effet ;

Mécanisme mal connu se qui est le plus admis est une vasoconstriction par blocage des récepteurs B en plus d'un effet anxiolytique du PROPRANOLOL suit a l'effet anti 5HT.

**V/5- Antagonistes 5HT<sub>2</sub> :**

- PIZOTIFENE – OXETORONE dérivés des antidépresseurs tricycliques.
- Ont des propriétés vasodilatatrices antagonistes 5HT<sub>2</sub>, anticholinergique, antihistaminiques.

**V/6- Autres médicaments :**

Appartiennent a différentes classes :

- ✓ Antiépileptiques : TOPIRAMATE uniquement à une AMM pour le traitement de fond de la migraine. Mécanisme d'action incertain. (Blocage de la libération des neurotransmetteurs DOPAMINE, SEROTONINE, par blocage des canaux Na<sup>+</sup> voltage dépendant, renforcement des effets du GABA, antagonistes des récepteurs aux glutamates.
- ✓ Antagonistes calciques : FLUNARIZINE neuroleptiques antagoniste dopaminergique (effets indésirables : dyskinésie)
- ✓ Les  $\alpha$  bloquants : INDORAMINE vasoconstrictrice (plusieurs effets indésirables)

Antidépresseurs tricycliques : les effets indésirables découlent du mécanisme d'action.

## VI/ Critères de choix thérapeutiques :

Basés sur deux approches :

- Traitement médicamenteux des crises ;
- Traitement prophylactique et traitement de fond.

### **VI/1- Traitement médicamenteux de la crise migraineuse :**

**A-Objectifs :** but curatif- traitement seul ou associé.

4 classes sont utilisées :

- Antalgiques non opioïdes- AINS ;
- Dérivés de l'ergot de seigle ;
- Triptans.

Le choix repose sur des critères d'efficacité, non contre-indiqué, tolérance,

Les traitements sont généralement individualisés (médicaments + posologie au niveau du tableau 2)

### **B- Stratégie :**

<b>Stratégie par palier au sein de la crise</b>	<b>Stratégie par stratification</b>
<p><b>En première intention</b></p> <p><b>Qq soit l'intensité de la crise:</b> Paracétamol, AINS ± antiémétiques</p> <p><b>En deuxième intention:</b> si inefficace: recours aux triptans</p>	<p><b>En première intention:</b></p> <p><b>En cas de crise légère:</b></p> <p>± antiémétiques en première intention</p> <p><b>En cas de crise modéré à sévère:</b> d'emblé un triptan</p> <p><b>En deuxième intention</b> si inefficacité aspirine, paracétamol, AINS: recours aux triptans</p>

Stratégie par palier de crise en crise	Stratégie combiné
<p><b>3 premières crises traitées:</b> quelque soit l'intensité de la crise par un traitement non spécifique; paracétamol, Aspirine ou AINS</p> <p><b>Crises suivantes:</b> trt fonction de la réponse sur les trois premières crises</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Si trt non spécifique efficace sur au moins 2 crises:</b> maintien de ce traitement</li> <li>- <b>dans le cas contraire:</b> recours aux triptan</li> </ul>	<p><b>Si patient déjà traité de façon efficace et bien tolérée</b> par antalgiques non spécifiques, dérivés de l'ergot de seigle ou triptans</p> <p><b>Ne pas modifier le traitement</b></p> <p><b>Si le patient n'est pas traité de façon suffisamment efficace:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Si trt antérieur =</b> antalgiques, DHE ou ergotamine: proposer un triptan</li> <li>- <b>Si trt antérieur =</b> triptan <ul style="list-style-type: none"> <li>• s'assurer sur 3 prises que le triptan est inefficace.</li> <li>• Éventuellement augmenter la dose</li> <li>• Proposer un autre triptan</li> </ul> </li> </ul>

## VI/2- Traitements préventifs non médicamenteux :

### A-Objectifs :

Réduire l'intensité et la fréquence des crises

- Eviter les stimulants : alimentaires, hormonaux, facteurs climatiques, facteurs psychologiques.
- Les techniques de relaxation, thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress.

### VI/3- Traitement préventifs médicamenteux : traitement de fond.

#### A- Objectifs :

Traitement prophylactique, réduire la fréquence des crises, réduire l'intensité, potentialiser la réponse au traitement de crise, réduire la sensibilité aux facteurs déclenchant. (planche N° 70)

#### VI/4- Traitement des populations et situations particulières :

A- Traitement de l'enfant : antalgiques non opioïdes, AINS, IBUPROFENE, en première intention 6 mois 10mg/ml DICLOFENAC, NAPROXENE quelque soit l'âge : ASPIRINE , PARACETAMOL.

Les triptans sont contre indiqués chez les moins de 12 ans on utilise uniquement le SUMATRIPTAN ;

Le traitement de fond avec grande précautions : commencer par le traitement non médicamenteux.

B- Traitement de la femme enceinte :

- Les médicaments majoritairement contre indiqués chez la femme enceinte ;
- Utiliser du paracétamol, AINS en dehors du 3<sup>e</sup> trimestre ;
- Traitement de fond à éviter.



C- Traitement des céphalés par abus médicamenteux :

- Céphalés suite à l'abus des antalgiques ;
- L'efficacité du sevrage médicamenteux permet d'affirmer le rôle causal de l'abus ;
- Le traitement par sevrage, traitement non pharmacologique et médicamenteux.

## **VII/ Prévention des effets iatrogènes :**

### **POSOLOGIE :**

#### **VII/1- Traitement de la crise :**

- Voies extravasculaires (orale- sublinguale, nasal, rectale).
- Une seule administration aux dites posologies.
- En cas d'inefficacité du traitement, rapprocher les prises en respectant les doses maximales à ne pas dépasser et l'intervalle d'administration surtout pour les dérivés de l'ergot de seigle.
- Pour les triptans et les dérivés de l'ergot de seigle l'administration ne doit pas être pendant les auras au risque de les aggraver.
- Recommandation : tenir un carnet de jour pour noter le nombre de prises pour éviter l'abus médicamenteux et de juger de l'efficacité.

#### **VII/2- Traitement de fond :**

- Se fait exclusivement par voie orale ;
- Le début est par des doses faibles puis on augmente par palier jusqu'à atteindre une dose efficace et bien tolérée,
- Les doses sont continues sauf pour le METHSERGIDE qui nécessite une fenêtre thérapeutique d'un ou de deux mois tous les six mois de traitement pour éviter les cas de fibroses.
- Poursuites du traitement sur un an ;
- En cas d'échec thérapeutique ou d'inefficacité (pas de réduction de 50% de la fréquence des crises) augmenter les doses avec surveillance des effets indésirables ;
- L'arrêt du traitement doit se faire progressivement après surveillance de la fréquence des crises.

## **VIII/- Effets indésirables :**

### **VIII/1- Liés au traitement de la crise migraineuse :**

- ✓ Réactions allergiques AINS.
- ✓ Troubles digestifs : AINS ; dérivés de l'ergot de seigle – triptans peuvent aggraver les symptômes d'accompagnement de la crise.
- ✓ Effets indésirables liés aux phénomènes de vasoconstriction Triptans et dérivés de l'ergot de seigle : oppression thoracique. bronchoconstriction spasmes œsophagiens – les spasmes coronaires sont rares.
- **Contres indication** : HTA coronaropathies- AVC- arthrites des membres – l'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle par voie nasale expose à un potentiel d'ergotisme vasoconstriction périphérique paresthésie des extrémités – risque de gangrène = rare.
- Interaction médicamenteuses : MACROLIDES.
- **Contre Indication** : Prise simultanée des triptans et de dérivés ergotés.
- Abus médicamenteux : céphalées chroniques : surtout pour les médicaments en accès libre.

## **VIII/2- Traitement de fond :**

### **A. Médicaments majeurs :**

- ✓ **B bloquants** : asthénie, insomnie, bradycardie, crise d'asthme, syndrome de raynaud.

Contre Indication : Asthénie – insuffisance cardiaque – bronchopneumopathie obstructive.

- ✓ **L'OXETERONE** : (antagoniste 5HT) PIZOTIFENE . Effets Indésirables centraux : fatigue.

Contre Indication : grossesse.

- ✓ **Dérivés de l'ergot de seigle** : trouble digestives bénins. Réduit par la prise en cours de repas.

La prise de poids est commun à plusieurs médicaments du traitement de fond.

Mal accepté par les malades peut être à l'origine d'arrêt du traitement.

### **B. Médicaments mineurs :**

- ✓ **Dihydroérgotamine** : VO bien toléré.
- ✓ **INDORAMIE** : ( $\alpha$  bloquants) somnolence, sécheresse buccale + inhibe Dopaminérgique d'où CI maladie Parkinson.

## **IX/- Interactions médicamenteuses :**

De la même classe thérapeutique :

- ✓ Traitement de la crise : dérivés ergotés et triptans aggravation des effets vasoconstricteurs.
- ✓ Traitement de fond et médicaments de crise : B bloquant et triptans risque de spasmes artériels.
- ✓ Dérivés érgotés et macrolides : inhibition du métabolisme
- ✓ Triptans et Macrolides : potentialisation de la vasoconstriction

## **X/- Conseils aux patients :**

- Repos au lit en atmosphère sombre et calme.
- Sommeil de courte durée.
- Compression de la tempe ou application d'eau froide sur le visage.
- respect d'une hygiène de vie : régime alimentaire – pratique de sport.
- Identifier les facteurs déclencheurs pour les éviter.

Amélioration de l'observance :

- Limite de l'automédication.
- Respect des doses maximales.
- Risque de céphalées chronique suite à l'abus médicamenteux.
- Observance des TRT de fond.
- Nécessiter de débiter le traitement dès l'apparition de crise.
- Délai de plusieurs semaines avant l'apparition de l'efficacité du traitement.

<b>Interactions médicamenteuses de l'aspirine et des AINS</b>	<b>Mécanisme et conséquences de l'interaction</b>
anticoagulants oraux pour les salicylés à fortes doses : association contre-indiquée	augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire, agression de la muqueuse gastroduodénale, déplacement de l'anticoagulant de ses liaisons aux protéines plasmatiques)
METHOTREXATE (doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine) : association contre-indiquée	augmentation de la toxicité hématologique du METHOTREXATE
METHOTREXATE (doses inférieures à 15 mg/semaine) : association nécessitant des précautions d'emploi	augmentation de la toxicité hématologique du METHOTREXATE. Il est nécessaire de contrôler de façon hebdomadaire l'hémogramme durant les premières semaines de l'association ou en cas de modification de l'état rénal.
anticoagulants oraux pour l'aspirine à faibles doses : association déconseillée	augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire, agression de la muqueuse gastroduodénale)
autres AINS : association déconseillée	augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestive
PROBENECIDE : association déconseillée avec l'aspirine	diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux
héparines : association déconseillée	l'aspirine à doses fortes augmente le risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale
glucocorticoïdes : association nécessitant des précautions d'emploi	augmentation de l'élimination de l'aspirine par les corticoïdes. Cette interaction nécessite une adaptation des doses d'aspirine pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.
diurétiques, IEC et antagonistes de l'angiotensine II : association nécessitant des précautions d'emploi	insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire. Ces interactions nécessitent une bonne hydratation du patient et la surveillance de sa fonction rénale en début de traitement.
insulines : association nécessitant des précautions d'emploi	majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'aspirine. Il est important d'informer le patient et de renforcer l'autosurveillance glycémique
dispositif intra-utérin : pour l'aspirine à fortes doses : association à prendre en compte	diminution de l'efficacité du DIU
Héparines et aspirine à faible dose: association à prendre en compte	augmente le risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale
topiques gastro-intestinaux : association à prendre en compte	augmentation de l'excrétion rénale de l'aspirine par alcalinisation des urines

**Tableau : interactions médicamenteuses antalgiques non opioïdes.**