

UE 90

PC3 : HTA et migraine

B. SABATIER

2024

Définition de l'HTA : Maladie cardiovasculaire chronique définie par une augmentation des pressions artérielles PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg

Recommandations 2023

TABLE 1. Classification of office BP and definitions of hypertension grades

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and	80–84
High-normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	\geq 180	and/or	\geq 110
Isolated systolic hypertension ^a	\geq 140	and	<90
Isolated diastolic hypertension ^a	<140	and	\geq 90

The BP category is defined by the highest level of BP, whether systolic or diastolic.

^aIsolated systolic or diastolic hypertension is graded 1, 2 or 3 according to SBP and DBP values in the ranges indicated. The same classification is used for adolescents \geq 16 years old (Section 15.1).

Table 1 : Classification de la pression artérielle en cabinet et définitions des grades d'hypertension

Auto-mesure tensionnelle :

- HTA si **PAS \geq 135 mmHg et/ou PAD \geq 85 mmHg**
- mesure électronique avec brassard validé et adapté* après repos de quelques minutes

*liste sur le site de l'ANSM



Préférer le brassard



- « règle des 3 »
 - 3 mesures matin et soir
 - 3 jours de suite
 - 3 jours avant la consultation
- Comment :
 - Relaxé
 - Pas de café (1h avant), de tabac (15 min avant)
 - Bras soutenu à hauteur du cœur
 - Vêtements enlevés au niveau du bras

Risque aiguë : AVC ischémique ou hémorragique
Risque chronique : maladie coronarienne, IC, IR

} **Décès**

Recommandations 2023

Hypertension disease staging	Other risk factors, HMOD, CVD or CKD	BP (mmHg) grading			
		High-normal SBP 130–139 DBP 85–89	Grade 1 SBP 140–159 DBP 90–99	Grade 2 SBP 160–179 DBP 100–109	Grade 3 SBP ≥ 180 DBP ≥ 110
Stage 1	No other risk factors ^a	Low risk	Low risk	Moderate risk	High risk
	1 or 2 risk factors	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
	≥3 risk factors	Low to moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
Stage 2	HMOD, CKD grade 3, or diabetes mellitus	Moderate to high risk	High risk	High risk	Very high risk
Stage 3	Established CVD or CKD grade ≥4	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

	<50 years	60–69 years	≥70 years	
	<2.5%	<5%	<7.5%	Complementary risk estimation in Stage 1 with SCORE2/SCOR2-OP
	2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%	
	≥7.5%	≥10%	≥15%	

Table 2 : Scores d'évaluation du risque cardiovasculaire

La stratégie thérapeutique dépend de deux paramètres :

- Les valeurs des pressions artérielles
- Le risque cardiovasculaire global

Stade HTA	Pressions artérielles	Pas de FDR associé	1 à 2 FDR	Plus de 2 FDR ou atteinte d'un organe cible ou diabète	Maladie cardiovasculaire ou rénale
		Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe C
Stade 1	140 < PAS < 159 90 < PAD < 99	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé	Risque élevé
Stade 2	160 < PAS < 179 100 < PAD < 109	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé	Risque élevé
Stade 3	PAS ≥ 180 PAD ≥ 110	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé



Traitement médicamenteux uniquement quand le risque est élevé

Recommandations 2023

- Apparition précoce d'une HTA de grade 2 ou 3 (< 40 ans)
- HTA résistante
- HTA avec point d'appel clinique ou biologique (kaliémie < 3.5 mmol/l quelque soit le contexte, même une seule fois, même avec des diurétiques, insuffisance rénale, protéinurie par exemple)
- HTA avec atteinte disproportionnée des organes cibles
- HTA d'emblée sévère, ou devenant brutalement sévère, urgences hypertensives

Si le patient correspond à l'une de ces catégories, il devra bénéficier d'un bilan d'HTA secondaire complet auprès d'un praticien formé.

Réduction / prévention des facteurs de risques cardiovasculaires

Passer par la mise en place des règles hygiéno-diététiques :

- ✓ Une réduction du surpoids
- ✓ Une limitation de la consommation de lipides saturés
=> régime alimentaire riche en légumes, fruits et pauvre en graisses animales
- ✓ Une réduction de la sédentarité
→ Activité physique par des sports d'endurance de type marche, vélo
- ✓ Une réduction des apports en sel
- ✓ Une diminution de la consommation d'alcool
- ✓ Arrêt du tabac (cf cours UE 45 Pharmacie clinique Virginie Savoldelli)

Traitements médicamenteux

5 classes médicamenteuses principales

Inhibiteurs Calciques
Diurétiques
IEC
ARA II
Bêtabloquants

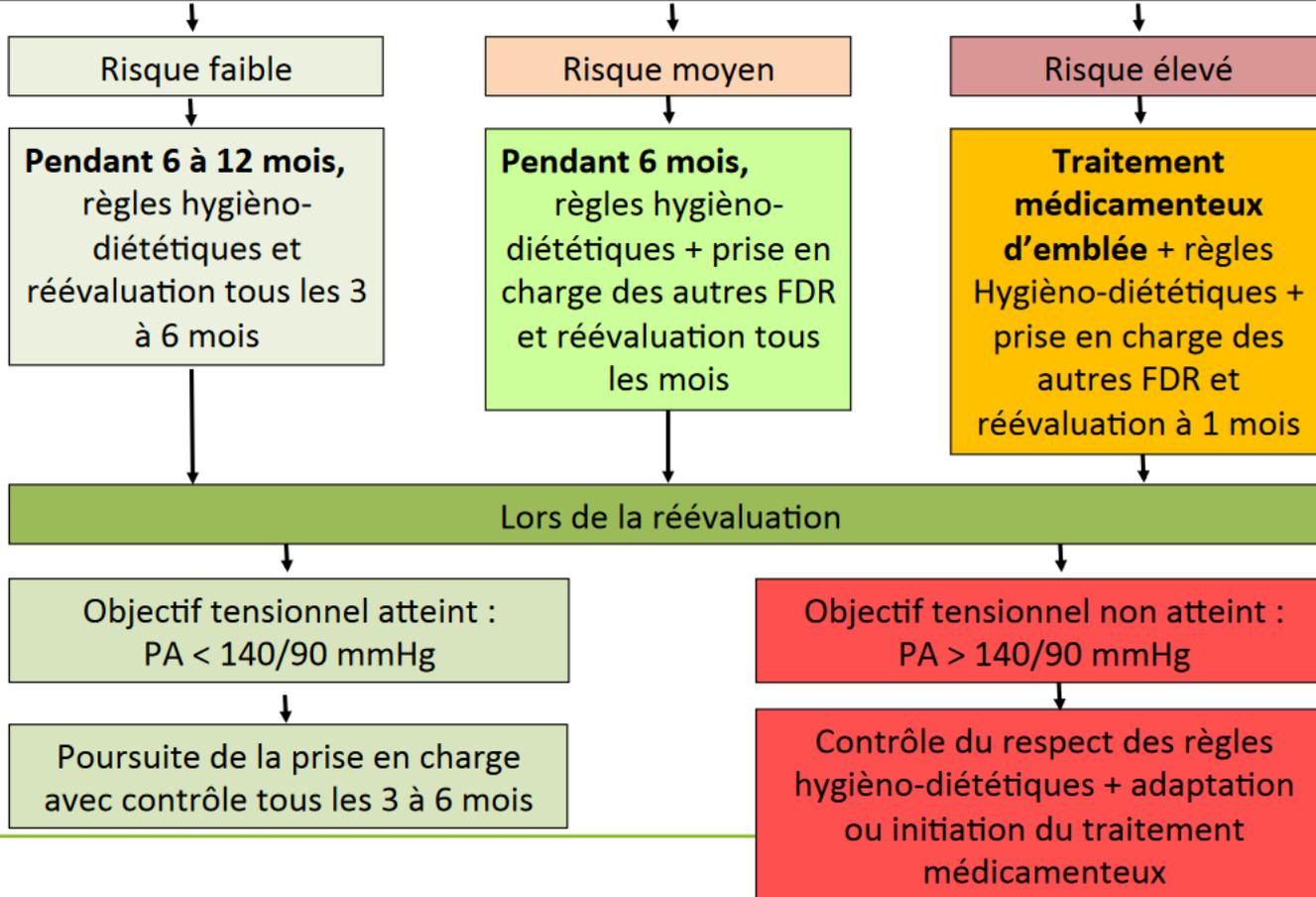
+

3 classes médicamenteuses plus optionnelles

antihypertenseurs centraux
vasodilatateurs artériels directs
antialdostérones

Stratégie de prise en charge globale

Évaluation initiale biologique (creat, protéinurie, glycémie, K+, EAL) et du risque cardiovasculaire global



Stratégie de prise en charge

Traitement initial si pas de particularité : monothérapie ou association fixe à faible dose

**inhibiteurs de l'influx calcique
inhibiteurs de l'enzyme de conversion / sartans
diurétiques thiazidiques**

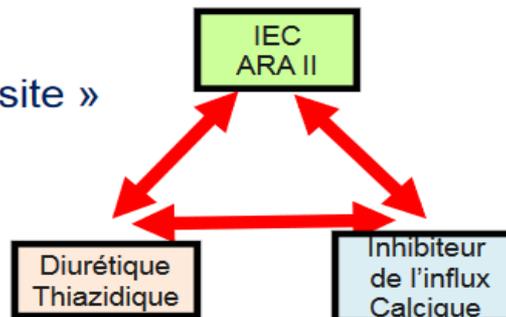
Associations plus efficaces que la substitution

Les IEC ou les ARA II sont à associer à un diurétique thiazidique ou à un inhibiteur de l'influx calcique

**inhibiteurs de l'influx calcique
inhibiteurs de l'enzyme de conversion / sartans
diurétiques thiazidiques**

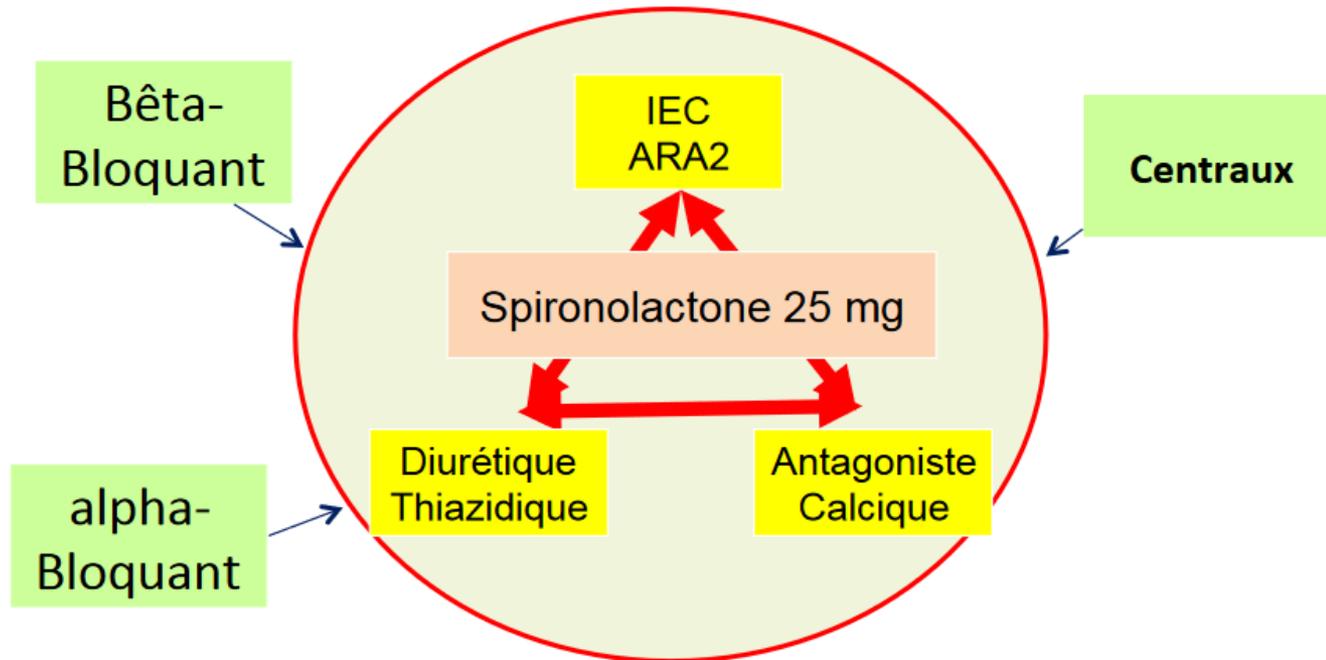
Au-delà de la bithérapie, la trithérapie réussie

« La triade de la réussite »



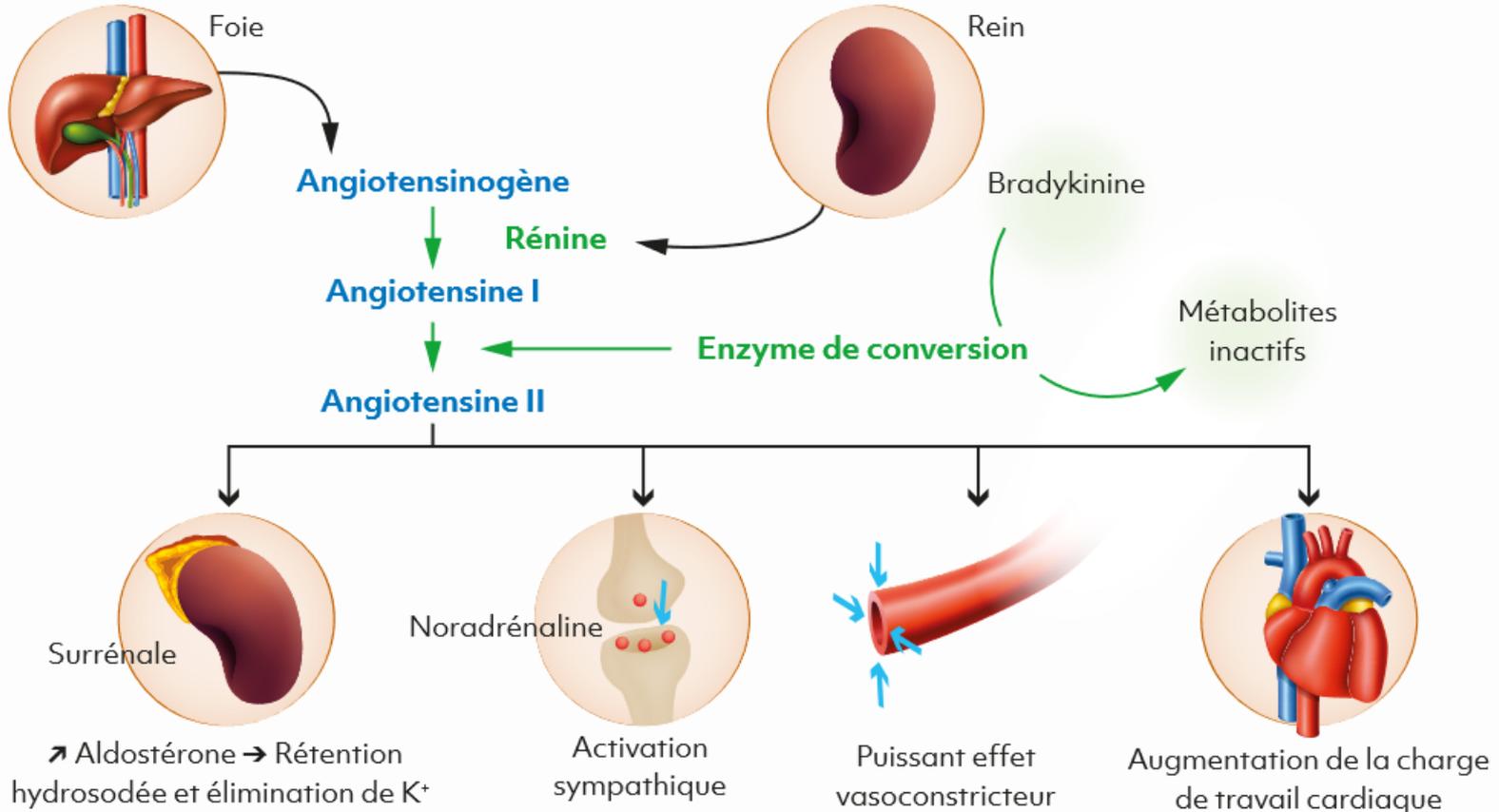
Stratégie de prise en charge

Au-delà de la trithérapie, double blocage du SRAA par association
IEC + spironolactone
ou
ARA II + spironolactone



Rappels sur le système rénine angiotensine aldostérone

L'angiotensine II, qui résulte de la transformation de l'angiotensine I par l'enzyme de conversion, agit sur des récepteurs exprimés sur différents tissus.



L'angiotensine II augmente la pression artérielle par stimulation sympathique, vasoconstriction et augmentation indirecte de la volémie.

Choix du traitement en fonction du profil patient

Comorbidités	Choix préférentiel
Diabète	IEC ou ARA 2
Insuffisance rénale	IEC ou ARA 2, diurétique de l'anse
Insuffisance cardiaque	IEC, bêtabloquants, diurétiques
Maladie coronarienne	IEC, bêtabloquants
Post-AVC	IEC + inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidiques

Chez le sujet âgé

- Objectif tensionnel : **PAS < 150 mmHg sans hypotension orthostatique**,
- **Pas plus de 3 médicaments** antihypertenseurs
- Lors du bilan initial, évaluation **cognitive** du patient
- Débuter par des **doses** de principes actifs plus **faibles** et **titration plus lente**

Choix du traitement si grossesse

HTA et grossesse



➤ **Diurétiques : non justifiés**

⇒ risque d'ischémie foeto-placentaire et d'hypotrophie foetale

➤ **IEC – ARA II contre indiqués (2ème et 3ème trimestre de grossesse)**

⇒ risque d'apparition chez le foetus : insuffisance rénale / anurie / hypotension / oligo-hydramnios / hypoplasie pulmonaire / autres anomalies morphologiques



➤ **Traitement de 1ère intention : Le bêtabloquant labétalol**

➤ **Les inhibiteurs de l'influx calcique** (Nifédipine LP et nicardipine 3 x 20 mg/J)

➤ **Si besoin, α méthyldopa**

Concernant les antihypertenseurs d'action centrale :

- A. Ils sont contre-indiqués en cas d'état dépressif grave
- B. Ce sont des alpha 2 agonistes
- C. Ils provoquent des tremblements
- D. Ils sont à l'origine d'une sécheresse buccale
- E. Ils exposent à des risques d'effet rebond à l'arrêt du traitement

Les antihypertenseurs d'action centrale

- Clonidine (catapressan[®])
- Méthyldopa (aldomet[®])
- Moxonidine (physiotens[®])
- Rilmédine (hyperium[®])

B- Ce sont des alpha 2 agonistes

Réduction de la libération des catécholamines, noradrénaline et dopamine, dans les noyaux et les voies cérébrales bulbaires contrôlant la tension artérielle

Stimulation des récepteurs alpha-2 adrénergiques, situés du côté présynaptique des synapses.

C- Ils provoquent des tremblements

D- Ils sont à l'origine d'une sécheresse buccale

EFFETS INDÉSIRABLES

Somnolence, sécheresse de la bouche et risque d'hypotension (tous les anti-hypertenseurs d'action centrale). Disparition avec le temps. Si persistance arrêt possible du traitement

Des troubles de type dépressif, anxieux et asthéniques

Baisse de la libido et difficultés érectiles relativement fréquents

Méthylidopa : propriétés anti-dopaminergiques marquées : **signes extra-pyramidaux** (syndrome parkinsonien, dystonies) et une galactorrhée secondaire à une hyperprolactinémie.

Risque d'angor, des œdèmes, des atteintes digestives rares mais graves et des atteintes hépatiques, surtout pendant les 3 premiers mois de traitement. Elle est associée à une anémie hémolytique.

A- Ils sont contre-indiqués en cas d'état dépressif grave

E- Ils exposent à des risques d'effet rebond à l'arrêt du traitement

SITUATIONS À RISQUE OU DÉCONSEILLÉES

- Brady-arythmie sévère due à une maladie du nœud sinusal ou bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} et 3^{ème} degrés : contre-indication
- Sujet âgé : très sensible aux pics d'action hypotensive, avec un risque d'hypotension et de chutes très important
- **Dépression et syndrome de Raynaud : majorés sous traitement**
- Allaitement : les effets chez le nouveau-né sont à surveiller
- Insuffisance rénale : adapter les doses
- Insuffisance coronaire ou angor : la baisse de tension artérielle peut aboutir à une ischémie myocardique d'origine iatrogène
- Méthylidopa : risque hépatique et anémique
- **Sevrage : limiter le sevrage brusque ou les oublis de prise, rebond hypertensif majeur**
- Prise concomitante d'alcool interdite

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Commencer à doses faibles et chercher la dose la plus efficace sur 1 à 3 semaines
- Pas de sevrage brusque, la dose doit être réduite progressivement sur 2 à 4 jours
- Attention aux chutes chez le sujet âgé, surtout en début de traitement
- Surveiller le risque de dépression et de somnolence
- Il ne faut pas associer des antidépresseurs tricycliques car ils antagoniseraient l'effet anti-hypertenseur central
- Méthyldopa: surveiller les transaminases, la NFS et le bilan cardiaque

Parmi les propositions suivantes, laquelle(lesquels) est(sont) vraie(s) ? L'amlodipine :

A. Est une dihydropyridine

B. Provoque des œdèmes des membres inférieurs pouvant régresser sous diurétique

C. N'est pas indiquée dans l'angor de Prinzmetal

D. Peut être associée sans restriction avec la clarithromycine

E. Provoque une hyperkaliémie

Amlodipine

A. Est une dihydropyridine

L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la **dihydropyridine** (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires.

B- Provoque des œdèmes des membres inférieurs pouvant régresser sous diurétique

E- Provoque une hyperkaliémie

Les effets indésirables les plus fréquents sont des somnolences, **des sensations vertigineuses, des céphalées, des palpitations, des bouffées vasomotrices**, des douleurs abdominales, des nausées, **des oedèmes des chevilles, des oedèmes** et de la fatigue.

C- N'est pas indiquée dans l'angor de Prinzmetal

Est indiqué dans **l'hypertension** et certain type de douleur thoracique dénommé angor, dont une forme rare est **l'angor de Prinzmetal**

D- Peut être associée sans restriction avec la clarithromycine

Interactions médicamenteuses avec :

Inhibiteurs puissants du CYP3a4 (tels que clarithromycine, erythromycine, itraconazole, ketoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, telithromycine, voriconazole)

Majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé.

Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.

Parmi les médicaments suivants, lequel (lesquels) est (sont) prescrit(s) en 1^{ère} intention dans le traitement de l'hypertension artérielle chez un patient diabétique ?

A – Furosémide

B – Enalapril

C – Propranolol

D – Irbésartan

E – Hydrochlorothiazide

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) doivent faire partie de l'arsenal thérapeutique de première intention en présence d'une microalbuminurie, pour réduire la vitesse de dégradation de la fonction rénale. Le tt réduit le risque de survenue des AVC, de l'infarctus du myocarde mais aussi celui de la microangiopathie.

Parmi les propositions suivantes concernant la clonidine, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A – Elle fait partie des antihypertenseurs centraux

B – C'est un agoniste des récepteurs alpha 2 adrénergiques centraux

C – Elle est contre-indiquée dans l'hypertension gravidique

Le labétalol, la nifédipine et la méthyldopa sont les traitements antihypertenseurs les plus employés. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes de l'angiotensine II doivent être proscrits dès la conception. La prescription de diurétiques durant la grossesse n'est pas recommandée.

D – Elle peut entraîner un syndrome dépressif

E – Elle peut entraîner une somnolence

Parmi les propositions suivantes concernant l'angiotensine II, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

A – C'est un puissant agent vasoconstricteur de l'artériole afférente au glomérule

B – Elle augmente la sécrétion de rénine

C – Elle exerce un effet mitogène sur les muscles squelettiques

D – Elle augmente la sécrétion de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques innervant les vaisseaux

E – Elle stimule la sécrétion d'aldostérone

A – C'est un puissant agent vasoconstricteur de l'artériole afférente au glomérule

L'angiotensine II a un effet vasoconstricteur très puissant en agissant directement sur le système nerveux central (sensation de soif)

D – Elle augmente la sécrétion de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques innervant les vaisseaux

Augmentation de l'effet vasculaire de la noradrénaline

E – Elle stimule la sécrétion d'aldostérone

L'angiotensine II entraîne une augmentation de la **sécrétion d'aldostérone** par les glandes surrénales. L'aldostérone est une hormone qui agit sur la réabsorption du sodium au niveau du rein (une partie du sodium contenu dans le sang qui arrive au rein pour être filtré est réabsorbée par les artères)

B – Elle augmente la sécrétion de rénine

La sécrétion de rénine est stimulée par :

- **stimulation sympathique.** Une baisse de pression artérielle captée par les barorécepteurs carotidiens et aortiques active le système nerveux sympathique dont les voies nerveuses se projetant sur les cellules granulaires provoquent une augmentation de la sécrétion de **rénine**.

- **mécanisme paracrine.** Une diminution de pression artérielle diminue le débit de filtration glomérulaire et donc le débit dans le tubule contourné distal. Cette baisse est captée par les cellules de la macula densa qui sécrètent des agents paracrines stimulant les cellules granulaires.

C – Elle exerce un effet mitogène sur les muscles squelettiques

Les mitogènes sont des facteurs qui agissent dans la division cellulaire stimulant le cycle cellulaire. Ils peuvent stimuler la prolifération de nombreux types de cellules ou être spécifiques (par exemple, l'érythropoïétine).

L'effet mitogène de l'angiotensine II met en jeu les récepteurs AT1 et implique, au moins dans certaines cellules, la stimulation directe de la voie de signalisation de la phospholipase C

CAS 1 HTA

Mme T., **58 ans**, **67 kg** pour **1,67 m** se présente chez son médecin traitant suite à une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) dans le cadre d'une **HTA mal contrôlée** (plusieurs tension mesurées à **170/95 mmHg** au cabinet). Les résultats confirment le diagnostic d'HTA non contrôlée posé par le médecin. Mme T. présente une **diabète de type 2 traité** par metformine, une **dyslipidémie traitée** par atorvastatine et une **HTA traitée** par COTRIATEC® (ramipril/ hydrochlorothiazide) et bisoprolol 10mg le matin. Elle **fume** 10 cigarettes/j depuis l'âge de 17 ans. L'examen clinique ne montre pas d'anomalie cardiaque ni pulmonaire.

Le médecin avait également demandé un ionogramme et une créatininémie dont les résultats sont les suivant : Natrémie : 137 mmol/L Kaliémie : 3.8 mmol/L
Créatininémie : 78 µmol/L.

Le médecin réévalue la connaissance des règles hygiéno-diététiques (RHD) de Mme T, qu'elle semble bien suivre. Le médecin ajoute de la rilmenidine 1 mg le soir, puis 4 semaines plus tard, du MEDIATENSYL® (urapidil) 30 mg matin et soir.

1) Quelles sont les RHD que Mme T doit suivre ?

- la pratique d'une activité physique régulière et adaptée aux possibilités du patient (par exemple 30 min/j au moins 3 fois/semaine de marche)
- la réduction du poids en cas de surcharge pondérale ; IMC 24 kg/m²
- la suppression ou la réduction de la consommation d'alcool : < 10 verres/sem ou 2 verres/j (HAS 2021) ;
- une normalisation de l'apport sodé (6-8 g/j de sel au maximum, soit une natriurèse d'environ 100 à 150 mmol/j) ;
- l'arrêt d'une intoxication tabagique. Cette mesure n'entraîne habituellement pas directement une réduction de la PA, mais est essentielle pour réduire la morbi-mortalité ;
- une alimentation privilégiant la consommation de fruits légumes et d'aliments peu riches en graisse et saturées.

2) Commentez le bilan biologique de Mme R.

Bilan normale pas d'HTA secondaire

Les hypertensions artérielles (HTA) secondaires, définies par leur étiologie particulière, correspondent à moins de 10 % des HTA tout-venant.

Les causes d'HTA secondaire sont multiples, regroupant des pathologies endocriniennes, rénales, vasculaires, respiratoires, tumorales, toxiques et génétiques

3) A quelle classe appartient la rilménidine ? Quel est son mécanisme d'action? Quels effets secondaires sont à craindre de ce traitement ? Chez quels sujets ce traitement est-il contre-indiqué ou déconseillé ?

Hyperium[®]

Classe pharmacothérapeutique : **antihypertenseur central**

Mécanisme d'action

Adrénolytique à action centrale (**alphamimétique alpha2 sélectif**)

Agoniste des récepteurs à l'imidazoline

Indication : traitement de l'hypertension artérielle

EI : **anxiété, depression**, insomnie, somnolence, **céphalées**, vertiges, extrémités froides, **bouche sèche**, diarrhée/constipation, asthénie, fatigue, œdème.

CI : hypersensibilité, **états dépressifs graves**, IR terminale « grave » dans le RCP mais précision 15 ml/min Attention : risque de bradycardie (suivi pdt 4 premières semaines de tt)

Déconseillé : prise d'alcool, **beta bloquants** de l'IC car diminution centrale du tonus sympathique + effet vasodilatateur

3) A quelle classe appartient l'urapidil ? Quel est son mécanisme d'action? Quels effets secondaires sont à craindre de ce traitement ? Chez quels sujets ce traitement est-il contre-indiqué ou déconseillé ?

Eupressyl[®]

Classe pharmacothérapeutique : **antihypertenseur**

Mécanisme d'action

Adrenolytique à **action périphérique/alpha1-bloquant**

Action centrale sur le tonus sympathique par une inhibition des récepteurs alpha 1-adrénergiques et une stimulation des récepteurs 5HT 1A sérotoninergiques

Indication : traitement de l'hypertension artérielle

EI : Nausées, vertiges, céphalées

CI : hypersensibilité

Déconseillé : alphabloquant urologique

Les alphabloquants

Les médicaments alphabloquants (alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine...) sont utilisés pour détendre les muscles de la vessie, de l'urètre et de la prostate et faciliter le passage de l'urine. L'effet indésirable le plus fréquent est l'hypotension orthostatique.

La migraine

Migraine = céphalée ou mal de tête pulsatile, unilatéral, survenant par crises avec +/- nausées ou intolérance au bruit ou à la lumière
Peut-être précédé de signes appelés « aura

Maladie migraineuse = répétition des **crises migraineuses** avec des intervalles de temps sans symptôme.

Maladie bénigne, altérant la qualité de vie, avec un retentissement sur les relations affectives et les activités scolaires ou professionnelles.

Traitement de la crise = soulager rapidement la douleur, être le plus précoce possible.

Traitement de fond = diminuer la fréquence et l'intensité des crises.

Traitements de la crise

Les traitements non spécifiques : migraine légère à modérée

Antalgiques de niveau 1 : paracétamol, aspirine seule ou associée à un antinauséeux, AINS (ibuprofène, kétoprofène, naproxène). Les antalgiques contenant un opiacé (codéine, tramadol) ou un dérivé de la morphine sont déconseillés (risque d'abus).

Les traitements spécifiques : migraine intense ou non soulagée par les antalgiques usuels. A prendre de façon précoce

Triptans (almotriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, etc.)

Deux mécanismes : un effet vasoconstricteur sur les vaisseaux crâniens et un effet inhibiteur de la libération de substances inflammatoires.

Dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine) réservés au traitement de la crise de migraine en cas d'échec des autres traitements (AINS et/ou triptans) car effets indésirables fréquents (sensation vertigineuse, engourdissement ou douleur dans les extrémités, augmentation de la tension artérielle) ou plus rares mais potentiellement graves (fibroses abdominales, thoraciques ou cardiaques par exemple).

Traitements de fond

Bêtabloquants, antidépresseur, antiépileptique, antimigraineux spécifiques, AC monoclonaux.

Bêtabloquants : métoprolol, propranolol

Intérêt particulier lorsque le stress est un facteur déclenchant. Ils peuvent être prescrits pendant la grossesse.

Antidépresseur : Amitriptyline (LAROXYL)

Prescrit à des doses beaucoup plus faibles que dans le traitement de la dépression. Attention aux CI (glaucome à angle fermé, de rétention urinaire et d'infarctus du myocarde récent). Les effets secondaires : sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, rétention urinaire, somnolence, état confusionnel.

Antiépileptique : topiramate (EPITOMAX et ses génériques). CI grossesse (risque de malformation)

Pizotifène (SANMIGRAN), **oxétorone** (NOCERTONE). Utilisés en traitement de recours notamment en raison de leur profil de tolérance.

Traitements de fond

Anticorps monoclonaux anti-CGRP (Calcitonine Generated Related Peptide) :
En bloquant le récepteur du CGRP : érénumab (AIMOVIG), galcanézumab (EMGALITY), eptibnezumab (VYEPTI) et frémanezumab (AJOVY). Voie SC après échec d'au moins 2 traitement préventif. Se lie et bloque le CGRP (peptide relié au gène de la calcitonine). Prescription par un neurologue, disponibilité hôpital.

Toxine botulique de type A (BOTOX) chez des adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements oraux de la migraine. Le protocole d'injection est de 155-195 unités de toxine botulique, divisée en 31-39 doses (injections) en 7 zones critiques autour de la tête, toutes les 12 semaines.

Le rimégépant (Vydua)

Mécanisme d'action proche des anticorps monoclonaux anti-CGRP. CI pendant la grossesse. Les effets indésirables sont les nausées. Des réactions allergiques, parfois graves, peuvent survenir plusieurs jours après l'administration.

La place de ce médicament dans le traitement ou la prévention de la migraine n'est pas encore établie. Voie orale, lyophilisat à placer sur ou sous la langue.

Les ditans : proche des triptans, non disponibles en France.

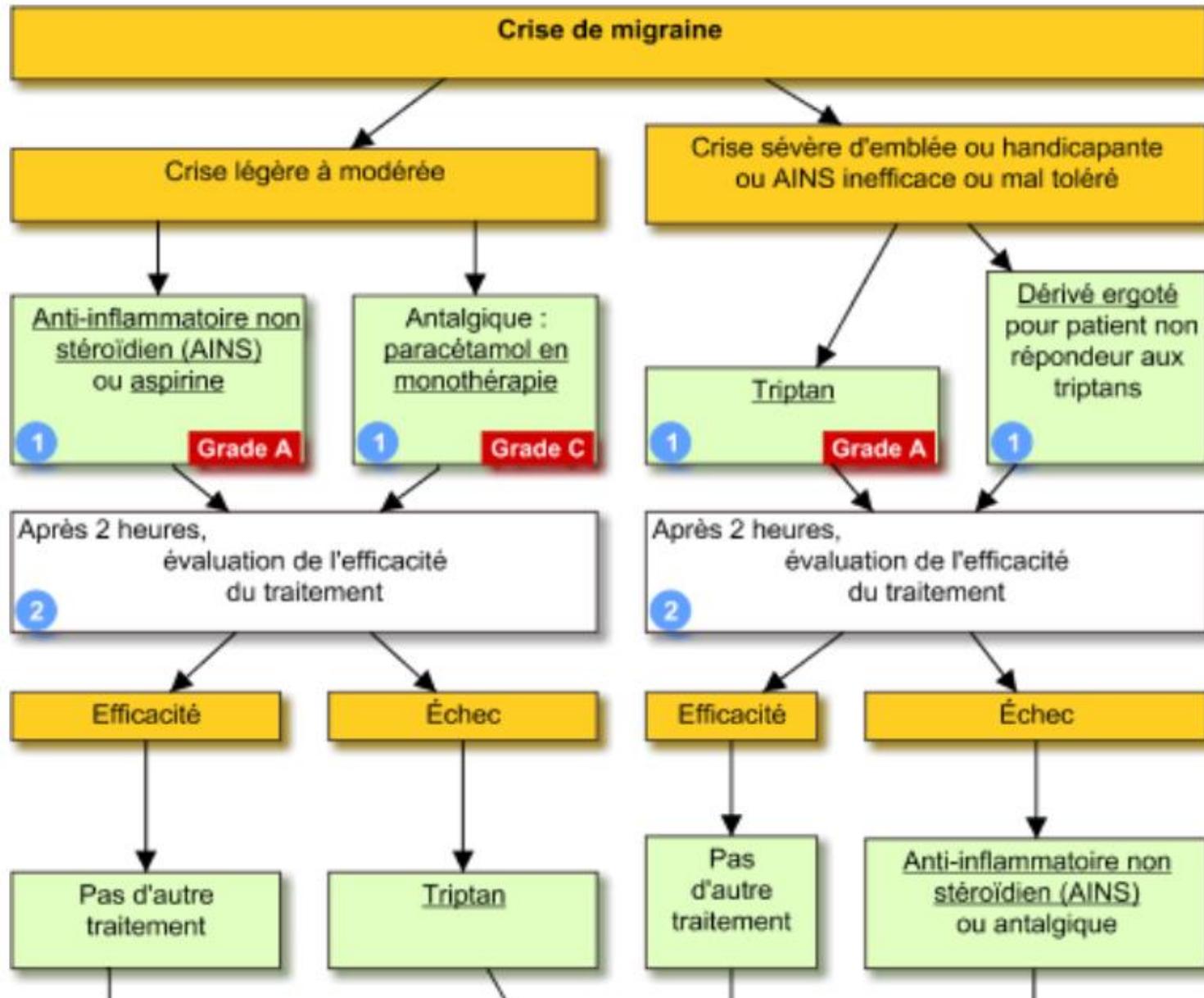
Traitements non médicamenteux

La relaxation, le biofeedback et les thérapies cognitives et comportementales, utilisées pour gérer le stress, ont fait preuve de leur efficacité.

L'hypnose, notamment en cas des céphalées ou de migraines chroniques.

Les études ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité de l'acupuncture, de l'homéopathie et des manipulations cervicales dans la prévention de la migraine.

Migraine : traitement de la crise



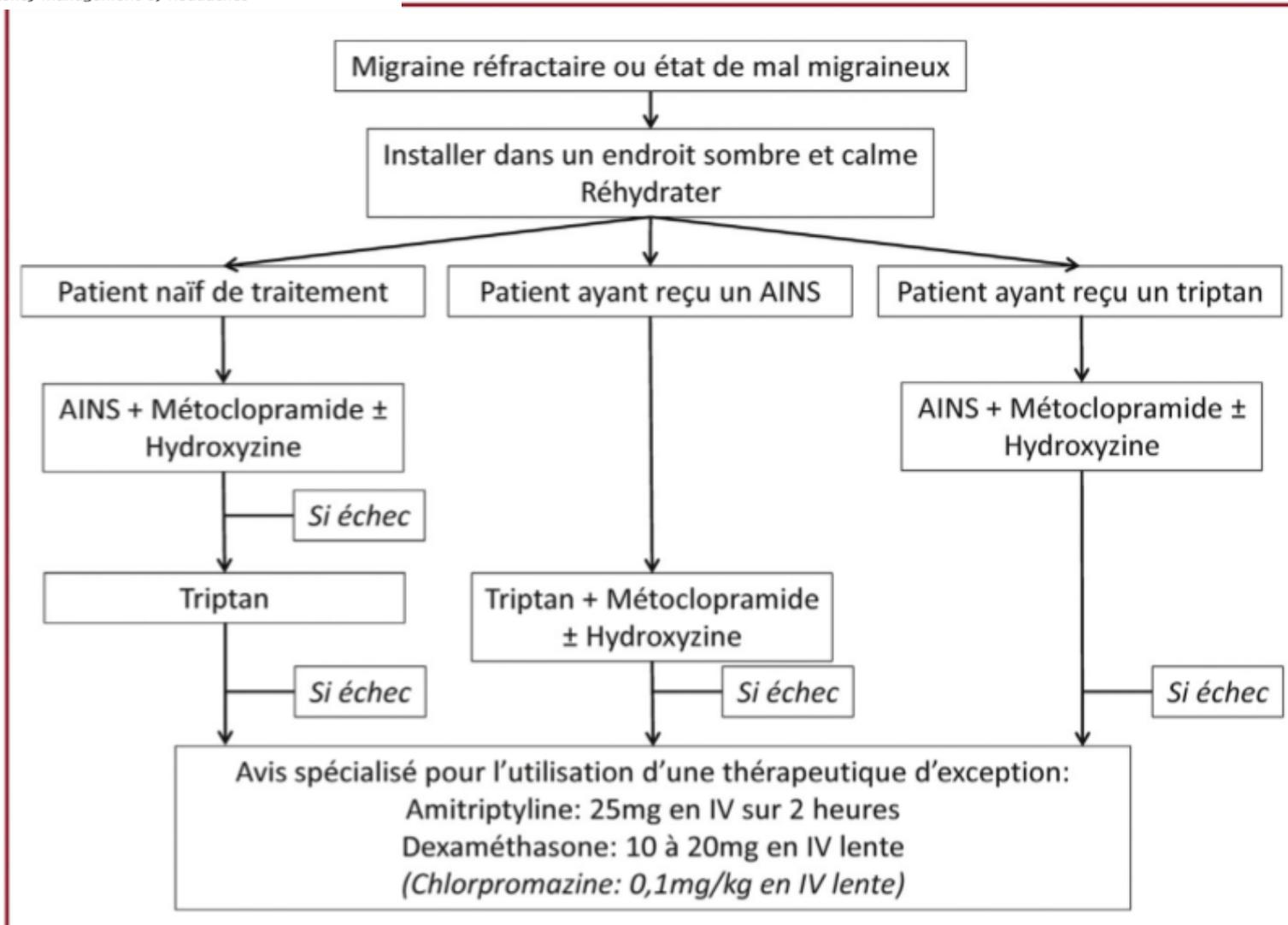


Figure 3. Prise en charge thérapeutique d'une crise de migraine ou d'un état de mal migraineux en urgence. En cas de nausées ou de vomissements, l'AINS peut être administré en IM ou en IV, le métoprololamide et l'hydroxyzine en IV et le triptan par voie intranasale voire SC (Sumatriptan). De manière générale, la voie IV sera préférée à la voie orale et favorisera la réhydratation.

3- La dihydroergotamine

A. Est un dérivé de l'ergot de seigle

B. Est indiquée en association au triptan

C. Est excrétée principalement par le rein sous forme inchangée

D. Diminue la vasoconstriction associée à la crise migraineuse

E. Peut être utilisée chez la femme enceinte

3- La dihydroergotamine

A. Est un dérivé de l'ergot de seigle

La dihydroergotamine est un médicament **dérivé de l'ergot de seigle** principalement utilisé dans le traitement de la migraine, introduit dans les années 1970

Traitement de fond de la migraine :

Dihydroergotamine : • IKARAN Gé solution buvable à 2 mg/ml • IKARAN LP 5 mg, comprimé • SEGLOR Gé 2 mg/ ml solution buvable • SEGLOR LYOC 5mg • SEGLOR 5mg gélule • TAMIK Gé 3 mg capsule molle

Méthysergide : DESERNIL-SANDOZ 1,65 mg comprimé

Traitement de la crise migraineuse : GYNERGENE CAFEINE (Tartrate d'ergotamine)

B- Est indiquée en association à un triptan

L'utilisation concomitante **d'agents vasoconstricteurs**, notamment l'ergotamine ou d'autres alcaloïdes de l'ergot, le sumatriptan et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ et la nicotine, peut **accroître le risque de vasoconstriction** (risque IDM, AVC).

Les triptans (almotriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, etc.) agissent principalement par deux mécanismes : un effet vasoconstricteur sur les vaisseaux crâniens et un effet inhibiteur de la libération de substances inflammatoires.

Le suffixe « triptan » désigne des **molécules ayant en commun le noyau indole de la sérotonine**. Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs 5HT_{1B} et 1D de la sérotonine, dotées d'une efficacité clinique dans le traitement de la **crise de migraine**.

C- Est excrétée principalement par le rein sous forme inchangée

L'élimination s'effectue essentiellement par voies biliaire et fécale.

D- Diminue la vasoconstriction associée à la crise migraineuse

Dihydroergotamine : Mécanisme d'action

La dihydroergotamine présente une affinité moyenne à élevée pour divers sous-types de récepteurs sérotoninergiques. Elle possède une activité **agoniste particulièrement puissante au niveau des récepteurs 5-HT_{1D}**, qui est supposée sous-tendre son efficacité antimigraineuse, provoquant **une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux**, en particulier au niveau des anastomoses artérioveineuses carotidiennes.

La migraine serait liée à une inflammation et une dilatation des artères de la dure mère qui provoquent la douleur

E- Peut être utilisée chez la femme enceinte

Dihydroergotamine (DHE) est contre-indiqué chez les femmes enceintes en raison de ses propriétés oxytociques et vasoconstrictrices sur le placenta et le cordon ombilical

4- Le pizotifène :

- A. Est un antihistaminique
- B. Est un agoniste sérotoninergique
- C. Est un traitement de fond de la migraine
- D. Est anorexigène
- E. Est un dérivé tricyclique

Le pizotifène (Sandomigran[®]) est un **dérivé tricyclique**. Il possède des **propriétés antisérotoninergique** et **antihistaminique**. Il est également faiblement anticholinergique.

Indication : **traitement de fond de la migraine**

EI : sédation, somnolence et sensations vertigineuses. Très rare : réactions d'hypersensibilité, œdème facial

5- Concernant les triptans :

- A. Il existe des formes transcutanées de triptans**
- B. Ils sont réservés aux crises migraineuses sans aura**
- C. Une seconde dose peut être prise en cas d'échec d'une première prise**
- D. Peuvent provoquer des céphalées**
- E. Sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 15 ans**

5- Concernant les triptans :

A. Il existe des formes transcutanées de triptans

Formes galéniques diverses : **injectable** ou auto-injectables, **comprimés** orodispersibles ou non, **spray** nasal

B- Ils sont réservés aux crises migraineuses sans aura

Leur efficacité est identique sur les crises de **migraines avec ou sans aura**. Par contre, ils n'ont aucun effet sur l'aura migraineuse et ne doivent pas être utilisés à cette phase de la crise

C- Une seconde dose peut être prise en cas d'échec d'une première prise

La récurrence de la crise dans les heures suivant l'amélioration ou la disparition de la céphalée après une première prise reste élevée (17-40% des cas suivant les molécules). Une deuxième prise de « triptan » semble être efficace pour **le traitement des récurrences**, dans les 2 à 4h après la première prise selon la molécule

D- Peuvent provoquer des céphalées

EI généraux : Lourdeur, pression, douleur au niveau de la gorge, du cou, des membres et de la poitrine, myalgies, paresthésies

EI CV : Tachycardie, palpitations, troubles du rythme, Augmentation transitoire de la pression artérielle, accidents ischémiques coronaires

EI SNC : Sédation, **céphalées** chroniques quotidiennes

E- Sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 15 ans

Peu de données documentent l'efficacité chez l'enfant ou l'adolescent sauf pour le sumatriptan par voie per-nasale.

Cas 2 Migraine

CF, **jeune fille** de 18 ans, **75 kg** pour **1,61 m**, est connue pour des **crises migraineuses** qui surviennent sans facteurs déclenchant identifiés environ 4 fois par an depuis 2 ans. Elle décrit des douleurs pulsatiles prédominant à gauche et des nausées aggravées par le bruit et la lumière vive. Son médecin lui a pour l'instant prescrit du ZOMIGORO[®] (zolmitriptan) à prendre en cas de crise. Ce médicament est efficace sur les crises selon la patiente. Cependant, elle débute un stage professionnel et craint de ne pouvoir se rendre en stage en raison de ses crises de migraines. Son médecin **hésite** entre NOCERTONE[®] (oxétorone) et EPITOMAX[®] (topimarate).

1. Quelle est la classe pharmacologique du zolmitriptan et son mécanisme d'action.

Zomig[®], Zomigon[®], AscoTop[®] et Zomigoro[®]

Classe : **agoniste sélectif des récepteurs 5HT1 et 1D de la sérotonine**, il appartient à la **famille des triptans**

Mécanisme d'action

Action périphérique de vasoconstriction et action centrale (passage de la barrière hémato-méningée) par inhibition de la libération du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), **du peptide vasoactif intestinal (VIP)** et de la substance P.

Actif sur les céphalées et sur les symptômes périphériques : photophobie (hypersensibilité à la lumière) et phonophobie (intolérance à certains sons et bruits)

2- Citer 2 effets indésirables de ce traitement et ses principales interactions médicamenteuses

EI : **somnolence** pour 40,5 % des patients, **nausées** pour 32 % et « effet d'oppression » (sensation de douleur musculaire des membres supérieurs, oppression thoracique, serrement de gorge)

IM Association CI

Autres antimigraineux de la famille des **triptans**, aux dérivés de **l'ergot de seigle** ou à un **antidépresseur IMAO** : risque accru d'effets indésirables. Délai de 24 heures entre dérivé de l'ergot et triptan et 6h entre triptan et ergot

Linézolide (antibactérien) : Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

IM Association à prendre en compte

Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture sérotonine : risque potentiel d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire ou de syndrome sérotoninergique

Inhibiteur du P450 (ex cimétidine) : augmentation la demi-vie du zolmitriptan

3- Tous les triptans ont-ils la même efficacité ? Quelle conséquence sur le choix de la molécule ?

Différences minimales mais grande variabilité interindividuelle=> tester sur **au moins 3 crises**. Ils sont plus efficaces si pris au moment de la céphalée légère.

Stratégie : AINS puis triptan si AINS pas efficace. Essai sur 3 crises efficacité si crise disparaît 2x/3

Comptabiliser les crises=> si > 2/sem pdt 3 mois=> ttt de fond

4- Pourquoi le médecin hésite-t-il entre les 2 médicaments du traitement de fond ?

IMC 29 de la patiente

Topiramate (epitomax®) provoque une perte de poids et c'est le traitement de fond de la migraine

Oxétorone (Nocertone°) : neuroleptiques utilisés en prévention des crises de migraine avec une efficacité au mieux modeste (environ une crise en moins tous les deux mois), et **exposent à des troubles extrapyramidaux, des troubles cardiaques et des prises de poids.** Expose aussi à des diarrhées chroniques. D'autres options telles que le propranolol (Propranolol Teva° ou autre) sont à préférer.

(Prescrire bilan 2023 : médicament à écarter)

5- Pour les 2 médicaments du traitement de fond, donner le mécanisme d'action, les principaux effets indésirables et interactions médicamenteuses.

Fumarate d'oxétorone

Antihistaminique H1 qui possède aussi des propriétés **antagonistes de la sérotonine et la dopamine**. Il possède également des propriétés antalgiques et antiémétiques

EI : somnolences surtout en début de traitement, manifestations extrapyramidales (hypertonie, dyskinésie, tremblements)

IAM : médicaments sédatifs : dérivés morphiniques, neuroleptiques, BDZ, antidépresseurs, AntiH1 sédatifs, antiHTA centraux, alcool

5- Pour les 2 médicaments du traitement de fond, donner le mécanisme d'action, les principaux effets indésirables et interactions médicamenteuses.

Topiramate : mécanisme non connu (bloquage des canaux sodiques ? potentialisation de l'effet du GABA)

EI : les plus fréquents sont d'ordre neuropsychiatrique : des **paresthésies** (effet indésirable le plus fréquent, rapporté par environ 55 % des patients), des **troubles de la concentration** et une **anorexie**

IM : phytothérapie contenant du millepertuis : risque de diminution de l'effet antiépileptique.

Diminution de l'efficacité des contraceptifs estroprogestatifs (pilules, patch...) ; un autre mode de contraception est nécessaire.

Risque de calculs rénaux (essentiellement en association avec les méds contenant de la méthénamine/Mictasol)

Augmentation des concentrations de carbamazépine ou de phénytoïne

CI : femme enceinte car tératogène