



BULLETIN D'INFORMATION DU MEDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

ISSN : 1169 - 8772

N° 47 - MARS AVRIL 93

ANTI-MIGRAINEUX : UN NOUVEAU-venu, LE SUMATRIPTAN

Le traitement de la migraine fait appel à de nombreux principes actifs mais aucun d'entre-eux n'est vraiment satisfaisant. C'est pourquoi l'arrivée sur le marché d'une nouvelle molécule telle que le sumatriptan suscite tant d'espoir. La population migraineuse espère que cet agoniste des récepteurs sérotoninergiques est le remède miracle. Mais qu'en est-il vraiment ?

I - LA MIGRAINE ET SES TRAITEMENTS

La migraine est caractérisée par une céphalée pulsatile unilatérale. Elle dure entre 4 et 72 heures et peut être accompagnée de nausées, vomissements, photophobie et/ou phonophobie. La migraine avec aura est précédée de troubles visuels, sensoriels et moteurs qui sont transitoires.

La douleur migraineuse est liée à une vasodilatation des artères cérébrales et méningées, ce qui entraîne une stimulation du tissu nerveux sensitif périvasculaire. On évoque également une origine neuronale avec le relargage de médiateurs nociceptifs telle la substance P. Plus récemment, un modèle "neurono-vasculaire" a été avancé avec le système trigémino-vasculaire qui présente un seuil d'activation anormalement bas.

La thérapeutique anti-migraineuse fait appel soit au traitement de fond (éviter l'apparition d'une crise migraineuse), soit au traitement de la crise lorsque celle-ci survient.

1 - Traitement prophylactique.

Divers médicaments peuvent être utilisés, toujours par voie orale, pour lutter contre la survenue de la crise migraineuse. Les bêta-bloquants ayant une activité sympathomimétique intrinsèque tels que les bêta-adrénergiques non sélectifs (propranolol, nadolol, timolol) ou les β_1 sélectifs (métoprolol) peuvent être pris si le sujet ne présente pas, entre autres, d'antécédents asthmatiques.

Un dérivé de l'ergot de seigle, la méthysergide, est également employé à la dose de 1 à 6 mg par jour mais ce principe actif présente de nombreux effets indésirables (troubles digestifs, troubles du sommeil, risque de réaction fibrosique). La dihydroergotamine (DHE) est également utilisée en 3 prises journalières pour une dose totale allant de 5 à 10 mg.

Ce bulletin est agréé (membre correspondant) par ISDB, réseau international de revues indépendantes de formation en thérapeutique.

Un agoniste partiel des récepteurs 5 HT₁, le pizotifène, nécessite une posologie croissante en début de traitement afin de lutter contre la sédation. Les doses usuelles sont comprises entre 1,5 et 4,5 mg/jour.

L'amitriptyline bloque la recapture de deux neuromédiateurs : la sérotonine et la noradrénaline. La prise sera unique et vespérale. Une adaptation posologique est nécessaire en raison de la fluctuation des taux plasmatiques.

D'autres médicaments non destinés en premier lieu au traitement des migraines peuvent être évoqués : la flunarizine (inhibiteur des canaux calciques), la phénelzine (inhibiteur de la monoamine-oxydase), le valproate de sodium, l'indoramine (adrénolytique), le naproxène sodique (anti-inflammatoire non stéroïdien).

En fait, il n'existe pas de supériorité d'un médicament par rapport à un autre en termes d'efficacité ; le choix se fera donc en fonction des contre-indications éventuelles, de la tolérance...

2 - Traitement de la crise

De nombreux médicaments sont employés pour lutter contre la céphalée et les manifestations digestives associées. Le traitement des troubles digestifs fait appel à divers anti-émétiques (métoclopramide, dompéridone, métopimazine, alizapride) utilisés par voie rectale ou parentérale.

La douleur est, quant à elle, traitée par des antalgiques purs tels que le paracétamol ou par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'acide acétylsalicylique. Ces médicaments sont pris à des doses élevées par voie orale ; éventuellement on utilise la voie parentérale. D'autres AINS peuvent être employés : l'indométhacine, le naproxène à forte dose, le flurbiprofène, le diclofénac, l'ibuprofène, l'acide méfénamique...

Enfin, la thérapeutique fait souvent appel au tartrate d'ergotamine (dérivé de l'ergot de seigle). La biodisponibilité de ce principe actif semble augmentée lors d'une prise rectale ou lors de l'association à la caféine. Un autre dérivé de l'ergot, la dihydroergotamine, est utilisée en spray nasal ou par voie parentérale lors de la crise.

Des mesures d'hygiène peuvent être prises de façon à diminuer la fréquence de survenue de ces crises. On lutte alors contre des facteurs déclenchants tels que le stress, l'alimentation, les nuits blanches... L'alimentation en soi n'est pas un facteur déterminant mais il est conseillé d'éviter les boissons alcoolisées, le jeûne, la consommation importante d'excitants comme le thé, le café.

Devant ces médicaments qui soulagent plus ou moins la douleur migraineuse, devant la dépense importante entraînée par la migraine (consultation médicale, hospitalisation éventuelle, arrêt-maladie), la venue sur le marché du sumatriptan suscite un intérêt majeur pour la population migraineuse et pour les organismes de santé.

II - PRESENTATION DU SUMATRIPTAN

Lors des céphalées, on observe une diminution de la teneur plaquettaire de sérotonine ainsi qu'une élévation de l'élimination urinaire de l'acide 5 hydroxyindolacétique. La sérotonine (vasoconstricteur puissant) est inutilisable en clinique du fait de ses effets secondaires. Le sumatriptan (3-(2-diméthylamino) ethyl) - N - méthylindole-5 méthanesulfonamide) est un agoniste spécifique et sélectif des récepteurs à la sérotonine 5 HT1D. Ces récepteurs sont impliqués dans la contraction de certains vaisseaux intrarachidiens dont ceux de la dure mère et leur dilatation associée à une inflammation neurogène aseptique entraînerait la crise migraineuse. Le sumatriptan agit par contraction des vaisseaux de la dure mère et par inhibition de la sécrétion de substance P et du calcitonine-gene-related-peptide.

Le sumatriptan est disponible sous deux formes galéniques : l'une destinée à la voie orale et l'autre à la voie sous-cutanée. En ce qui concerne la pharmacocinétique, la biodisponibilité est de 96 % pour la voie sous-cutanée tandis qu'elle n'est que de 14 % pour la voie orale. Sa demi-vie est courte (2 H) et l'élimination se fait par voie urinaire (57 %) ou dans les fèces (38 %). Enfin, ce médicament est métabolisé à 80 % et son métabolite majeur est un analogue de l'acide indolacétique qui n'a pas d'activité 5HTI, 5HT2 in vitro.

Par voie orale (dose de 100 à 300 mg), les effets observés (nausée, malaise, sédation) semblent davantage dus à la pathologie traitée qu'à l'action du médicament.

Après injection sous-cutanée, des réactions d'intolérance locale ont été rapportées à type de douleur et de rougeur au point d'injection. Les effets sont moindres lors de l'utilisation d'un auto-injecteur et sont d'intensité modérée. Leur disparition est rapide, en 10 minutes pour plus de la moitié des patients présentant ces troubles (étude portant sur 4859 malades traités par sumatriptan).

L'utilisation de la voie veineuse entraîne une augmentation de l'incidence de ces effets (rougeur, chaleur, picotement, lourdeur).

Aucune interaction, que ce soit avec l'alcool, l'alimentation ou d'autres antimigraineux (propranolol, DHE, pizotifène, flunarizine), n'a été rapportée.

Globalement, la tolérance est bonne mais la pharmacovigilance post-commercialisation révèle des effets non mentionnés dans les essais comme des poussées hypertensives, des douleurs thoraciques ou un vasospasme coronarien après injection sous-cutanée. Des précautions ont alors découlé de ces observations avec des contre-indications en cas de trouble ischémique, d'angor de Prinzmetal et d'association à l'ergotamine.

III - EFFICACITE

Des études en double-aveugle ont été réalisées avec surtout utilisation du sumatriptan (par voie orale ou sous-cutanée) versus placebo. Bousser en 1992 publie un résumé de ces études et démontre ainsi une efficacité contre placebo : la différence observée dans les divers essais est statistiquement significative. La voie orale est plus difficilement utilisable en raison de sa biodisponibilité très faible (14 %). Un essai contre placebo a été entrepris avec deux doses de sumatriptan (6 à 8 mg) en sous-cutané. Dans les deux cas, la réponse est identique que le traitement soit commencé précocement (4 heures après le début des symptômes) ou plus tardivement. On observe une amélioration rapide de l'état des patients avec diminution de la sévérité des symptômes d'environ 50 % à 30 mn, 70 % à 60 mn et plus de 90 % à 120 mn. Il n'est pas noté de différence significative entre les deux doses testées ou lors de l'apport d'une

