

La Migraine

En 5 volets

Michel Aubé m.d.
Université McGill



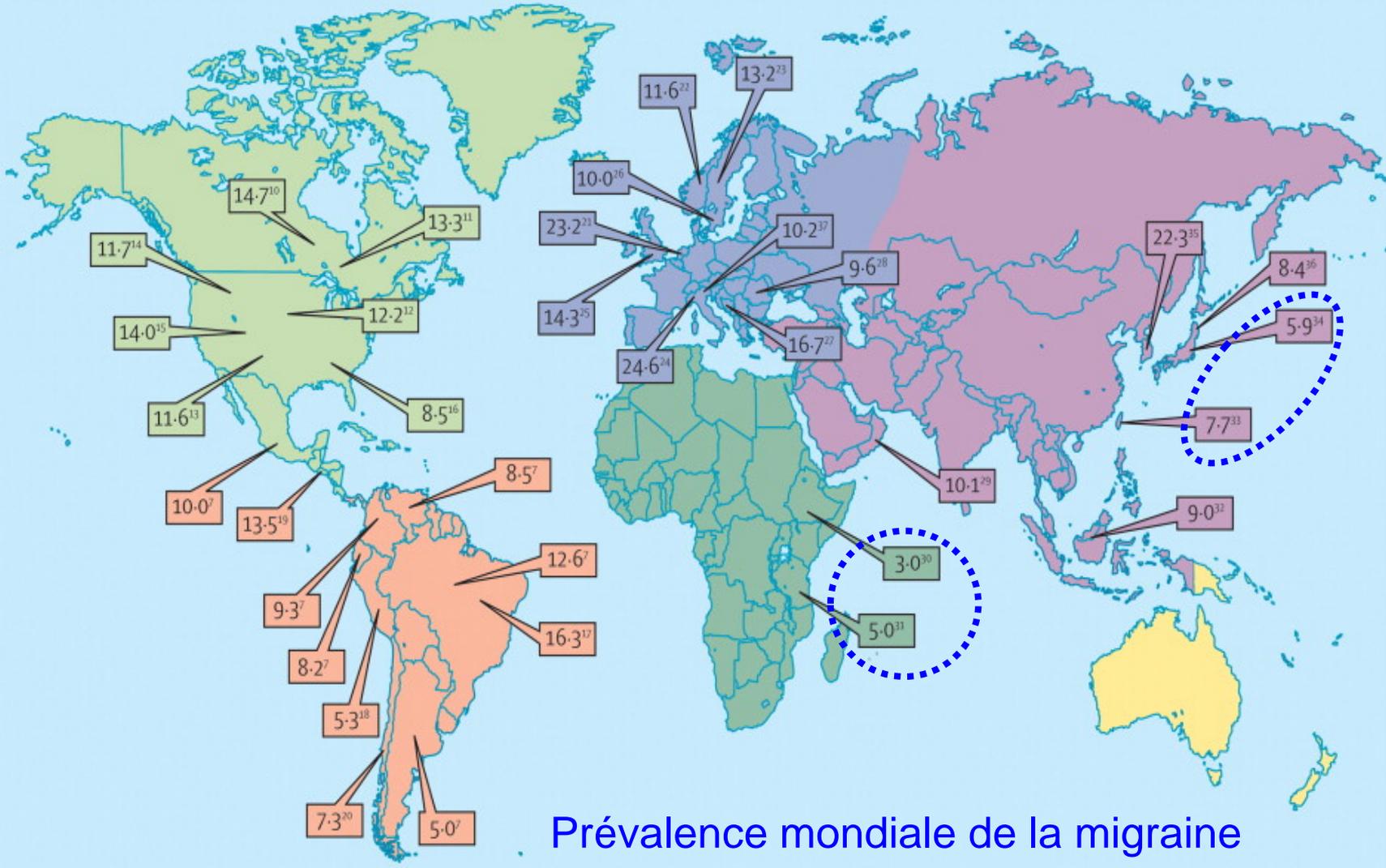
Les 5 volets

- Epidémiologie, concept de la migraine et pathogénèse
- Les aspects du diagnostic et de l'investigation
- Le traitement aigu et prophylactique
- Les COMs
- La migraine au féminin



Épidémiologie. Concept de la migraine et pathogénèse en bref



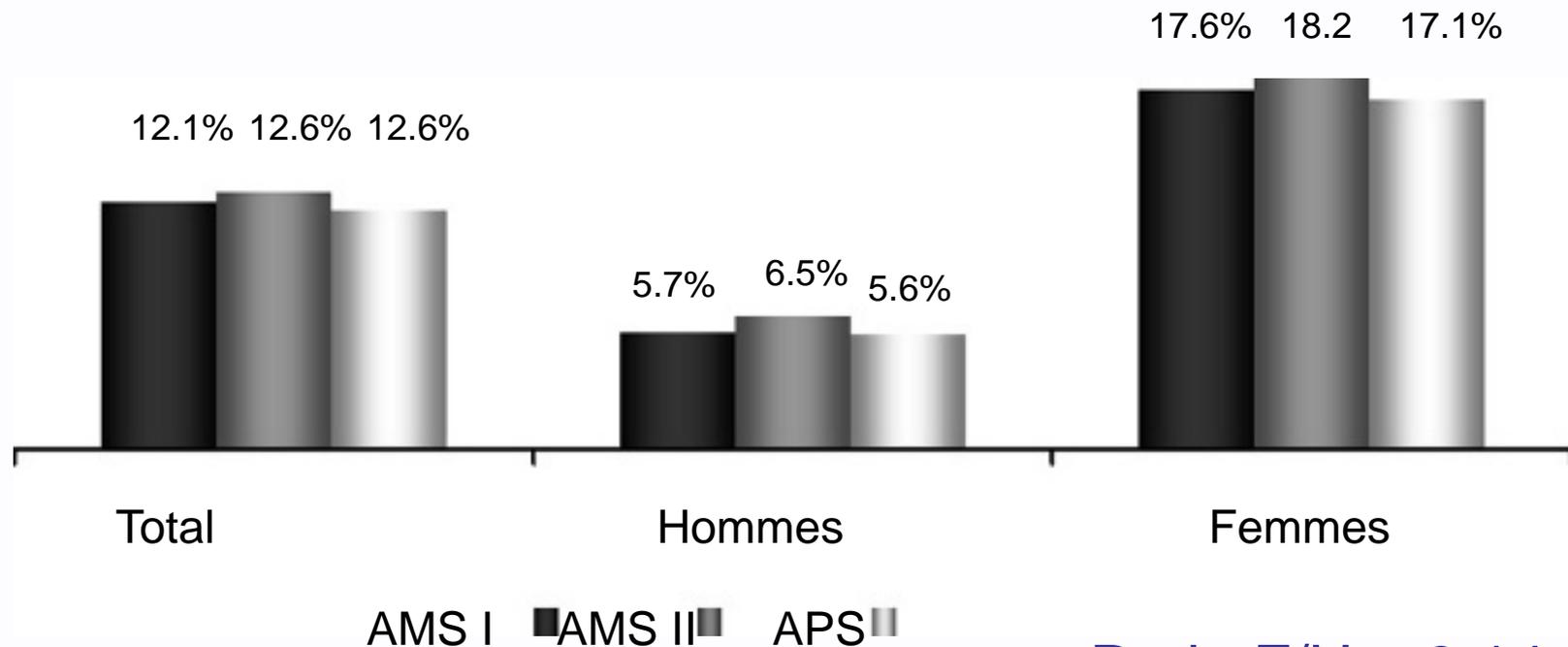


- Africa 4.0 (2 studies)
- Europe 14.8 (9 studies)
- Asia 10.6 (6 studies)
- North America 11.1 (7 studies)
- Australia
- South America 9.6 (10 studies)

- IHS or modified IHS criteria
- Population or community based
- >500 participants
- Covering at least age groups 25–60 years



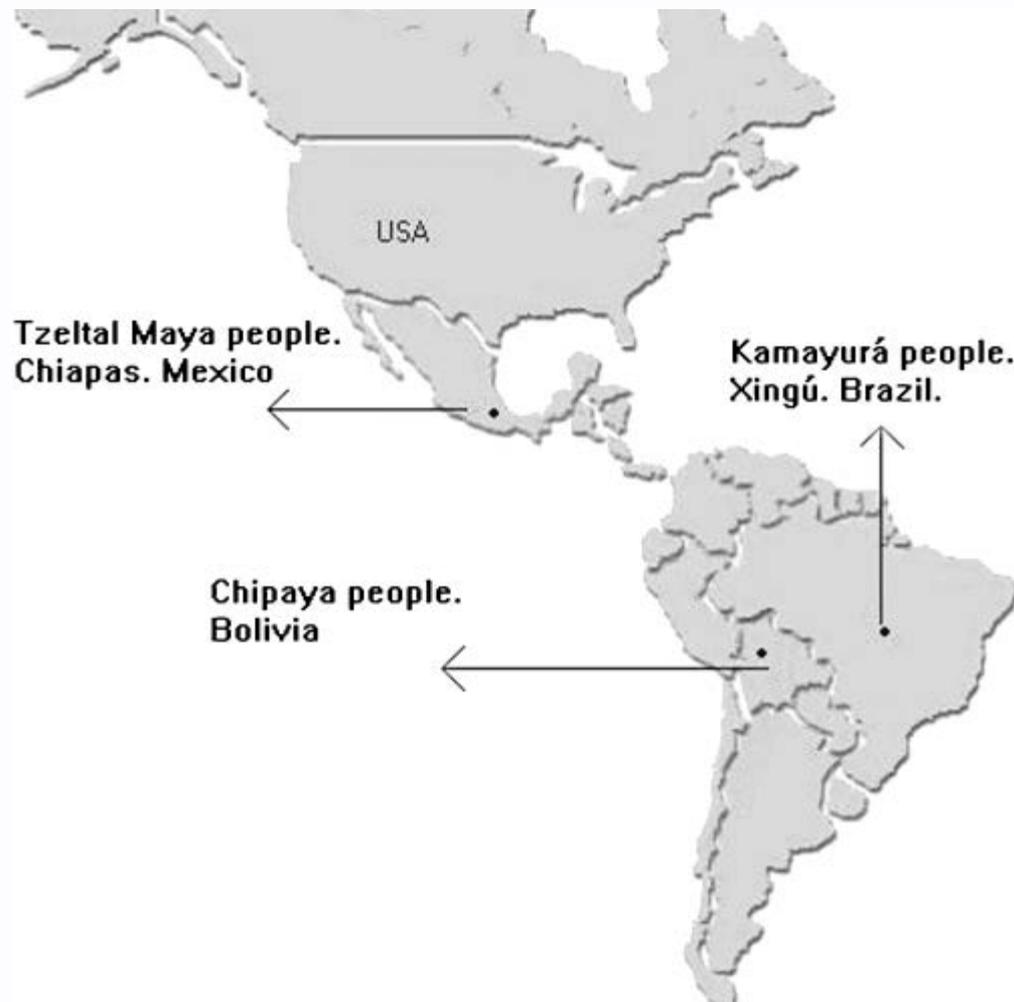
Prévalence de la migraine dans la population nord-américaine



Ratio F/H = 3.14



An Anthropological Study About Headache and Migraine in Native Cultures From Central and South America



Maya Tzeltal Mexique	Isolé, langue propre, structure sociale traditionnelle	Céphalée hémicranienne sévère: <u><i>Yaxti-wanjol chawaj</i></u> (<i>menstruelle</i>)	Traitement: herbes médicinales par le shaman
Kamayura Brésil	9 petits groupes ethniques, même langue	L'équivalent de la migraine est appelé «maladie du singe» <u><i>(doença de monaco)</i></u> Provoquée par l'esprit d'un singe tué.	Traité par infusion médicinale et imposition des mains par le shaman
Uru- Chipaya Bolivie	Une des communautés ancestrales les plus préservées	Céphalée fronto-orbitaire unilatérale: <u><i>eskeclamix</i></u> (<i>menstruelle</i>) <i>Provoquée par la colère du fœtus dans l'utérus</i>	Herbes médicinales, Application d'urine fermentée localement



Concept de la migraine.

- La migraine doit-elle être considérée comme une maladie ou un mode réactionnel particulier du cerveau



OMS

L'OMS ne définit pas la maladie comme telle, elle définit plutôt la santé:

La santé est un état de bien-être complet physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité.



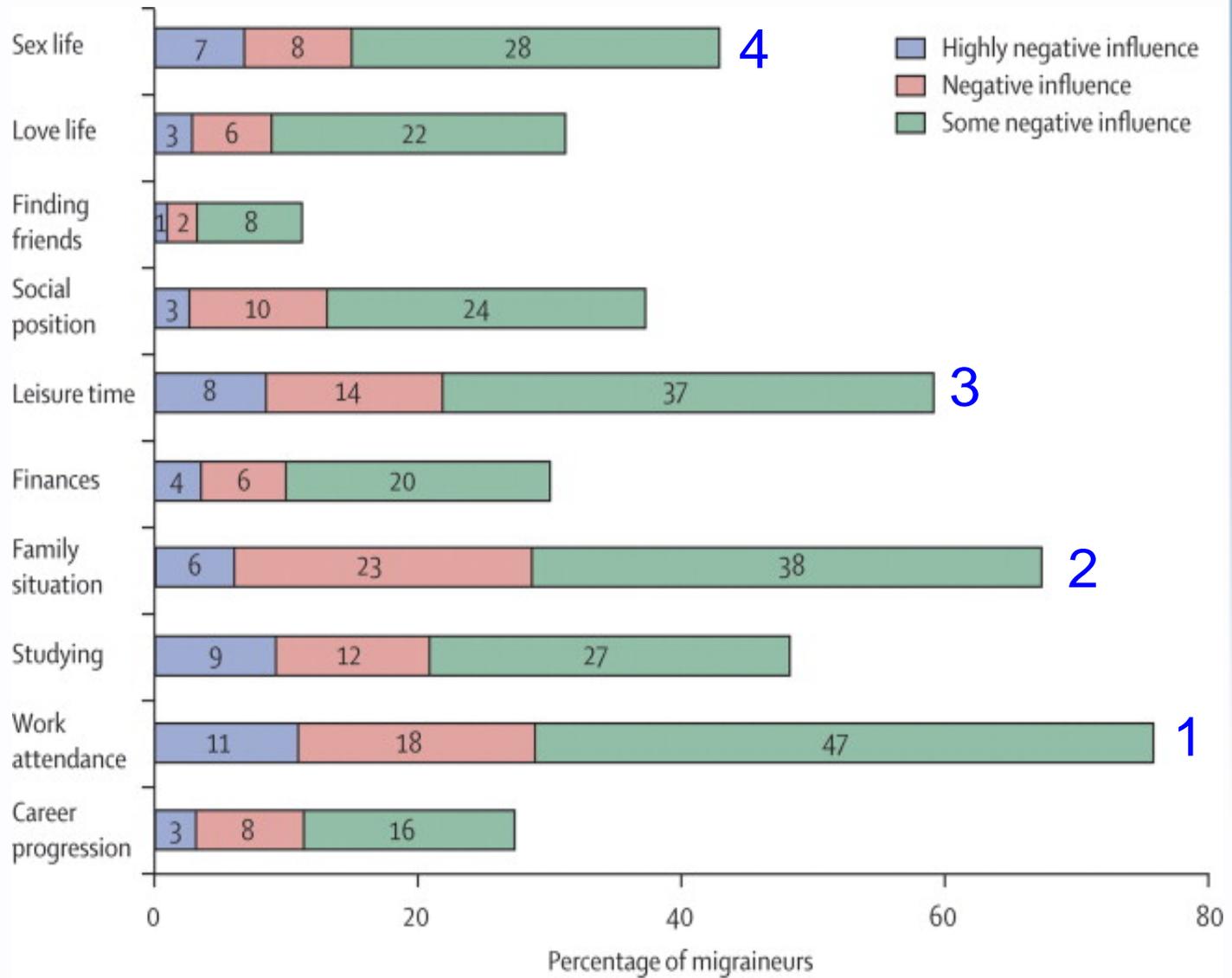
Causes principales d'incapacité (APIs)

Nombres d'années perdues en incapacité

1. **Dépression unipolaire** 11.9
5. Maladies reliées à l'éthylisme 3.1
6. Ostéoarthrite 3.0
7. Schizophrénie 2.8
9. **Maladie bipolaire** 2.5
10. **Asthme** 2.1
- 12. Migraine (chez la femme)** 2
17. AVC 1.7
- 19. Migraine** 1.4
20. Diabète 1.4

Étude réalisée par
l'université Harvard à la
demande de l'OMS





Linde M, Dahlöf C. Attitudes and burden of disease among selfconsidered migraineurs—a nation-wide population-based survey in Sweden. Cephalgia 2004; 24: 455–65.



Alors donc...

- Devant ces faits , la migraine se qualifierait dans plusieurs cas comme une maladie d'autant plus qu'environ 10% des cas évolueront vers une migraine chronique.



Toutefois...

- Une grande proportion de migraineux ne pourrait se qualifier dans cette catégorie
- La migraine, dans son expression , avec son prodrome, son aura, son postdrome, représente en effet un mode réactionnel particulier du cerveau dont la céphalée n'est que le signal





La migraine est une condition où...

1. Les vaisseaux sanguins du cerveau et des méninges présentent une réactivité anormale...
2. ...avec constriction (aura) suivie en compensation de dilatation (céphalée)...
3. ...*associée à une inflammation neurogène*

Concept traditionnel selon Wolff

Pathogénèse:

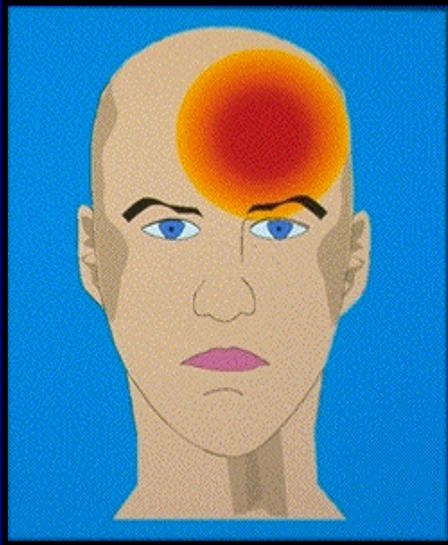
Interprétation contemporaine

- La migraine est une condition primaire du cerveau
- Caractérisée par une *excitabilité* anormale du cortex cérébral rendue possible grâce à une *insuffisance* probable des systèmes inhibiteurs sérotoninergiques du tronc cérébral
- ...

Pathogénèse:

Interprétation contemporaine

- ...
- Cette excitabilité est suivie de *défaillance* qui s'exprime au niveau des méninges et de leurs vaisseaux sanguins (DOULEUR *primaire référée* à l'hémicrâne)
- La douleur primaire référée est suivie d'une douleur *secondaire* d'origine centrale par *sensibilisation*, expliquant l'ALLODYNIE craniofaciale

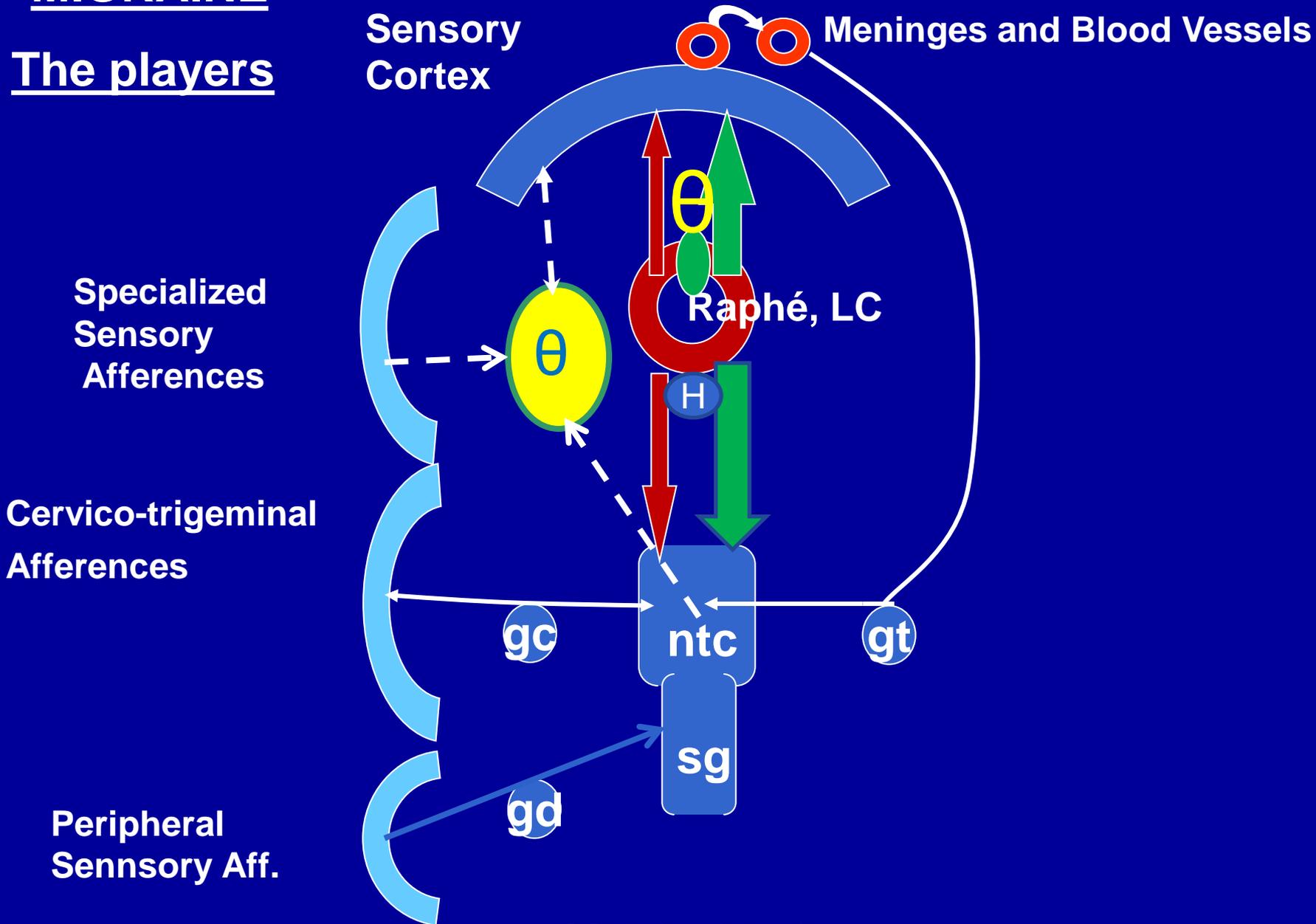


Where...

- ...with then activation of the meningovascular pain fibers with migraine pain referred to the fronto-orbital region

MIGRAINE

The players



Then....

- ..the meningeovascular afferent pain fibers to the brain stem V nerve nucleus
-from deficient brain stem pain filtering system (on account of deficient downstream serotonergic system)

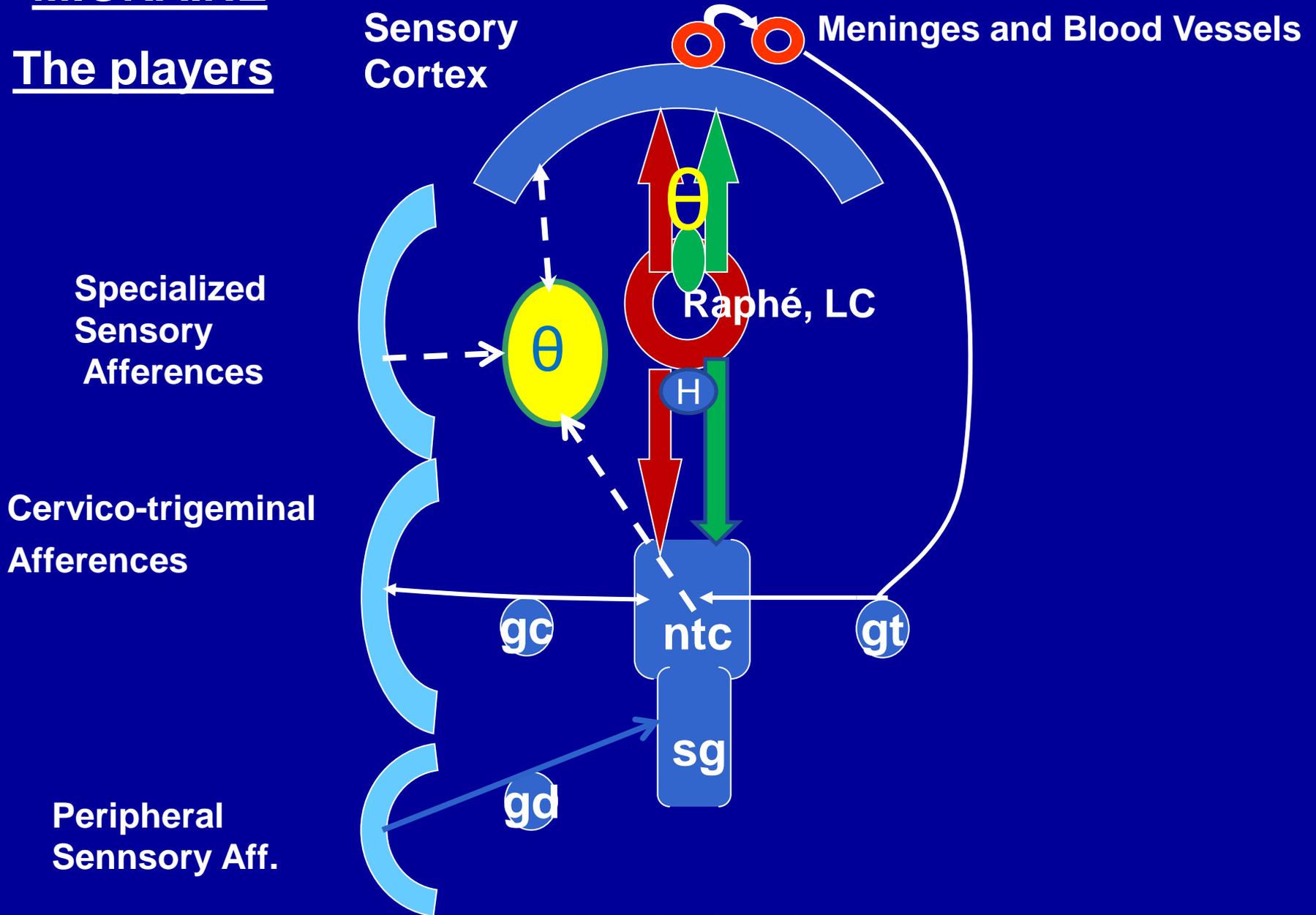
Then....



- ...will sensitize the segmental cervical convergent pain fibers and eventually the thalamus
-giving rise to the second pain of migraine, allodynia

MIGRAINE

The players



Clinical Manifestations of Allodynia

"My hair hurts."

"I have to let my hair down." (remove clips, rubber bands, ponytail)

"I do not use hair curlers anymore."

"I sometimes let my hair float in the bathtub to get some relief when I have a headache."

"I had to cut my long hair short to reduce the weight of my hair."

"Feels like acid on the scalp."

"Shower falling on my head is painful."

"Feels like I was kicked on the head."

"I cannot wear a cap."

"When I put makeup on my eyelid, it bothers me."

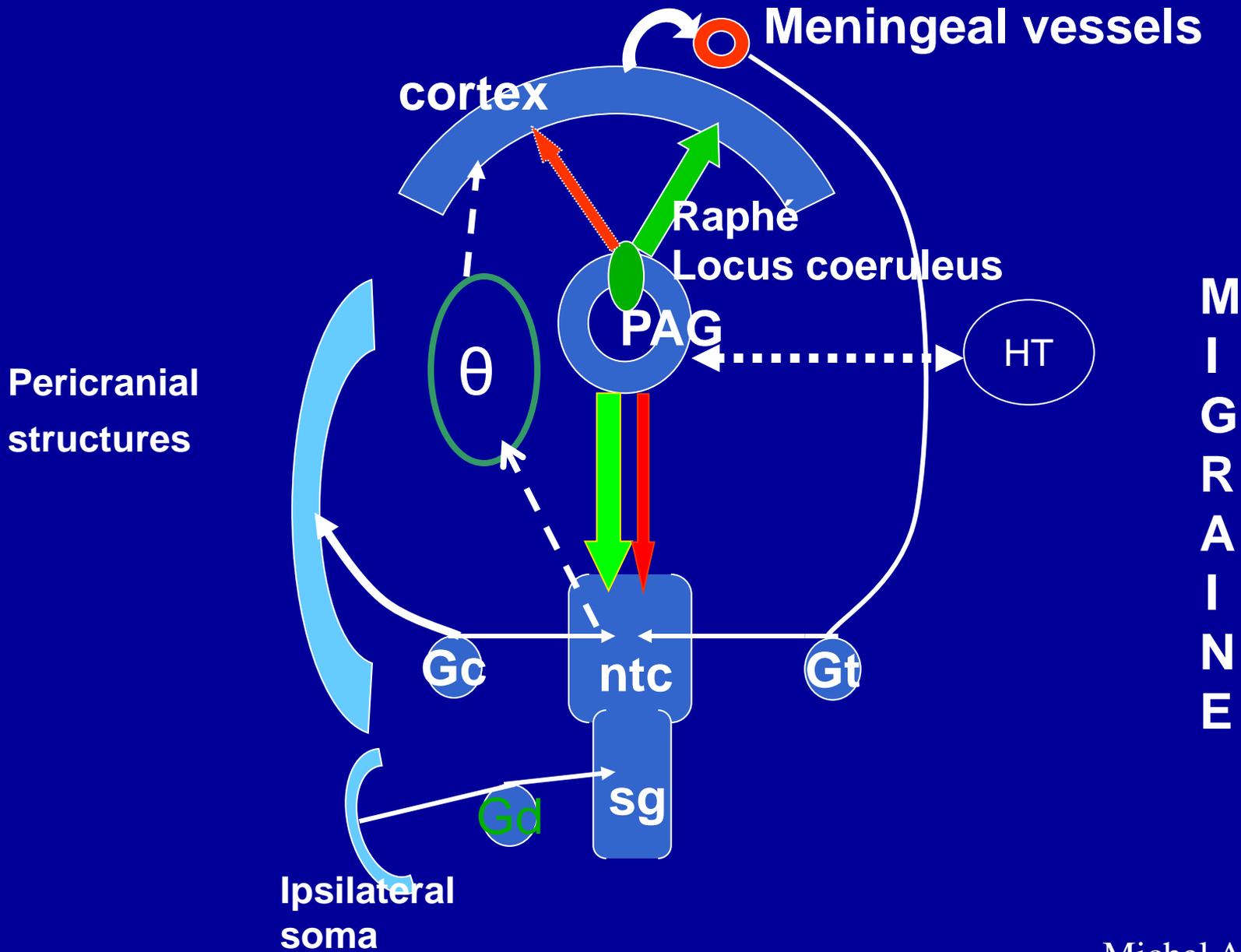
"I cannot wear headsets during headache."

"I take off my neck chain when I have a headache."

"Blanket touching my body bothers me during migraine."

Migraine at the time of an attack

- At the time of a migraine attack the hypothalamus is also activated



M I G R A I N E

Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis

Sakai Y, Dobson C, Diksic M, Aubé M and Hamel E.

Neurology 2008;70:431-439

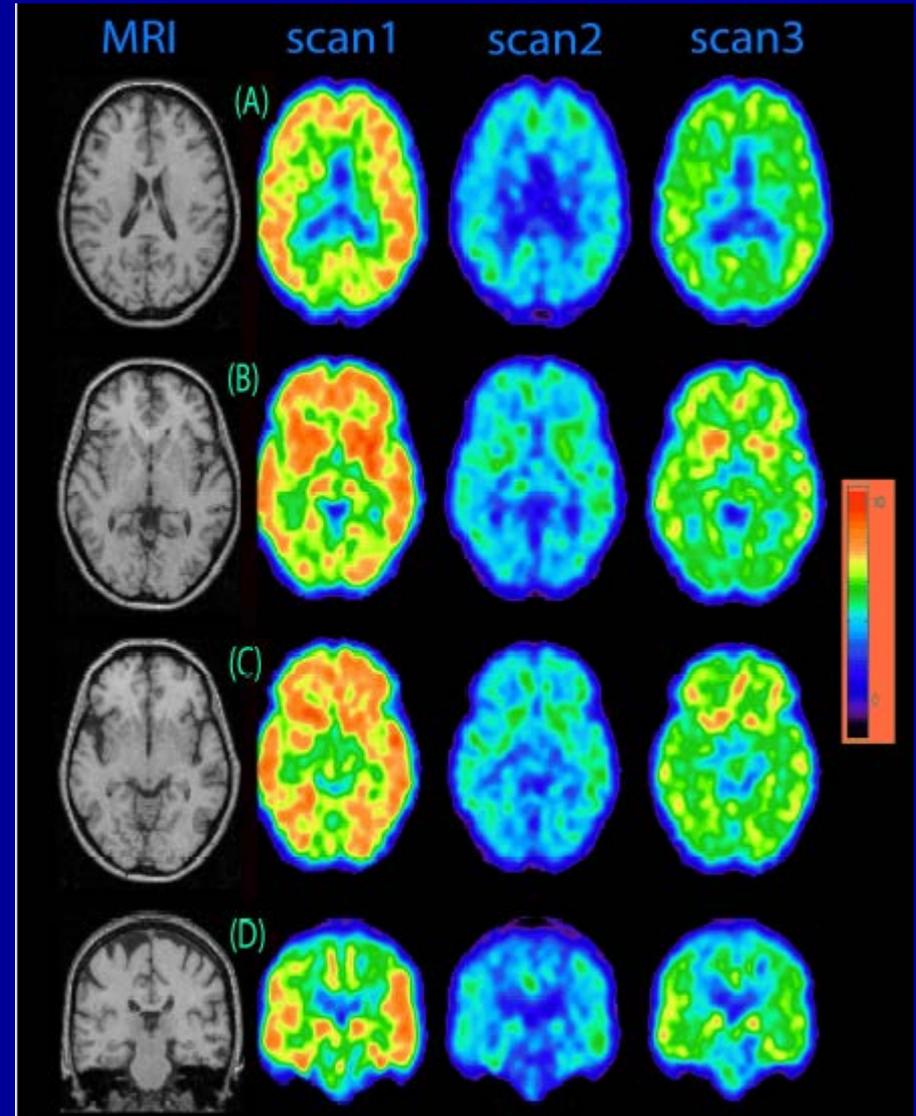
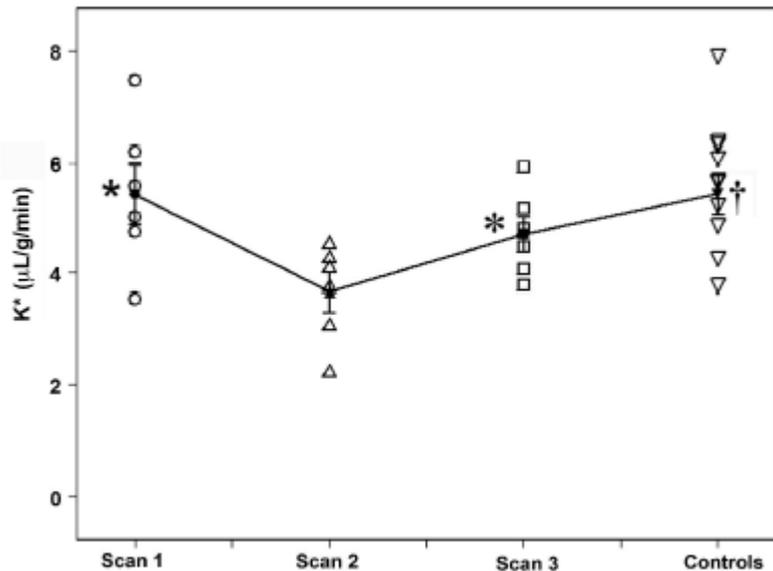
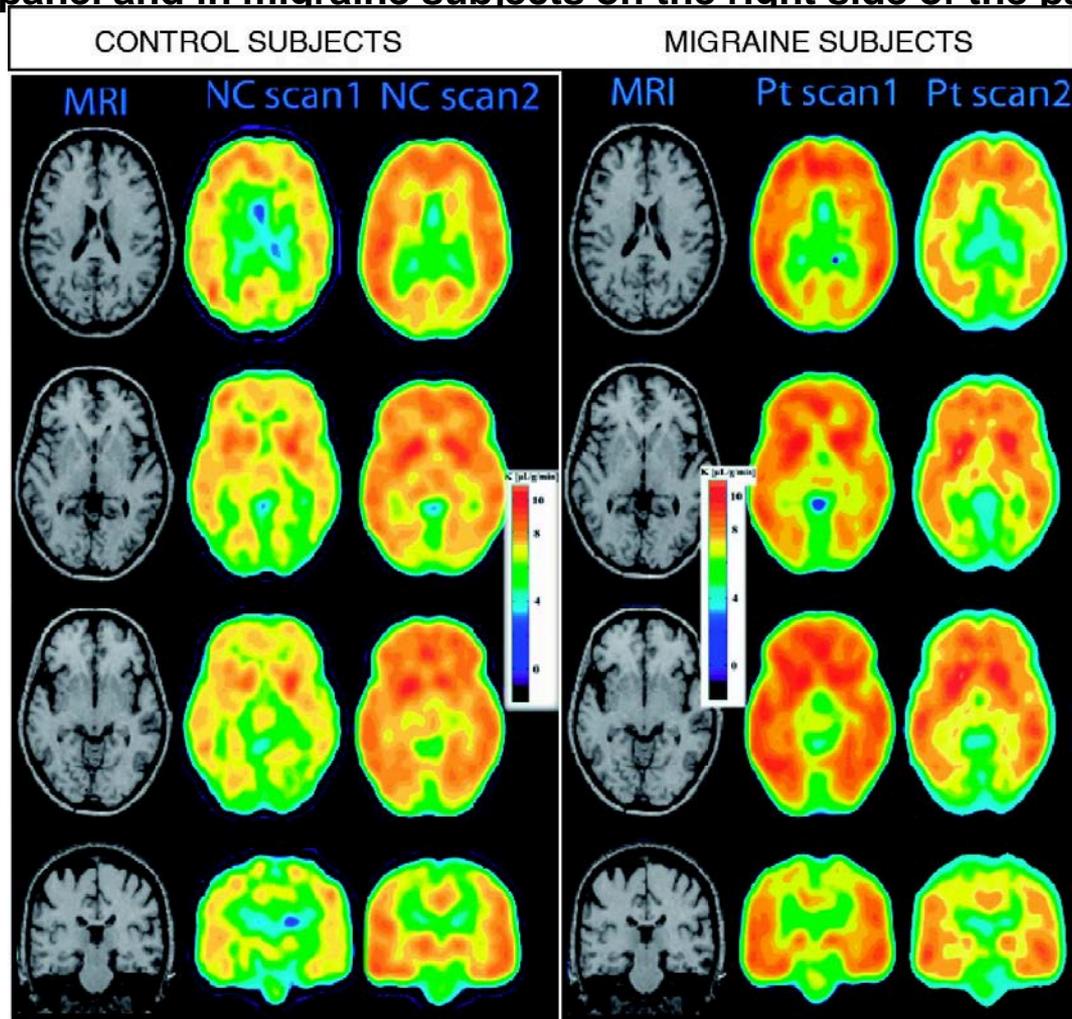


Figure 1. Images constructed from PET average K^* values ($\mu\text{l/g/minute}$) comparing baseline K^* values before and after administration of eletriptan in control subjects on the left side of the panel and in migraine subjects on the right side of the panel.



Sakai Y, Nishikawa M, Diksic M, Aubé M et al. Cephalalgia
2013;34:165-173

Diagnostic et investigation



Migraine sans aura: définition ICHD-III

1. Au moins 5 attaques antérieures
2. Durée: 4 à 72 heures
3. Douleur: 2 de 4
 1. Unilatérale
 2. Pulsative
 3. Intensité modérée à sévère
 4. Entrave ou est aggravée par l'activité physique
4. Symptômes associés: 1 de 2
 1. Photophobie et sonophobie
 2. Nausées et/ou vomissements
5. Non explicable par une autre pathologie

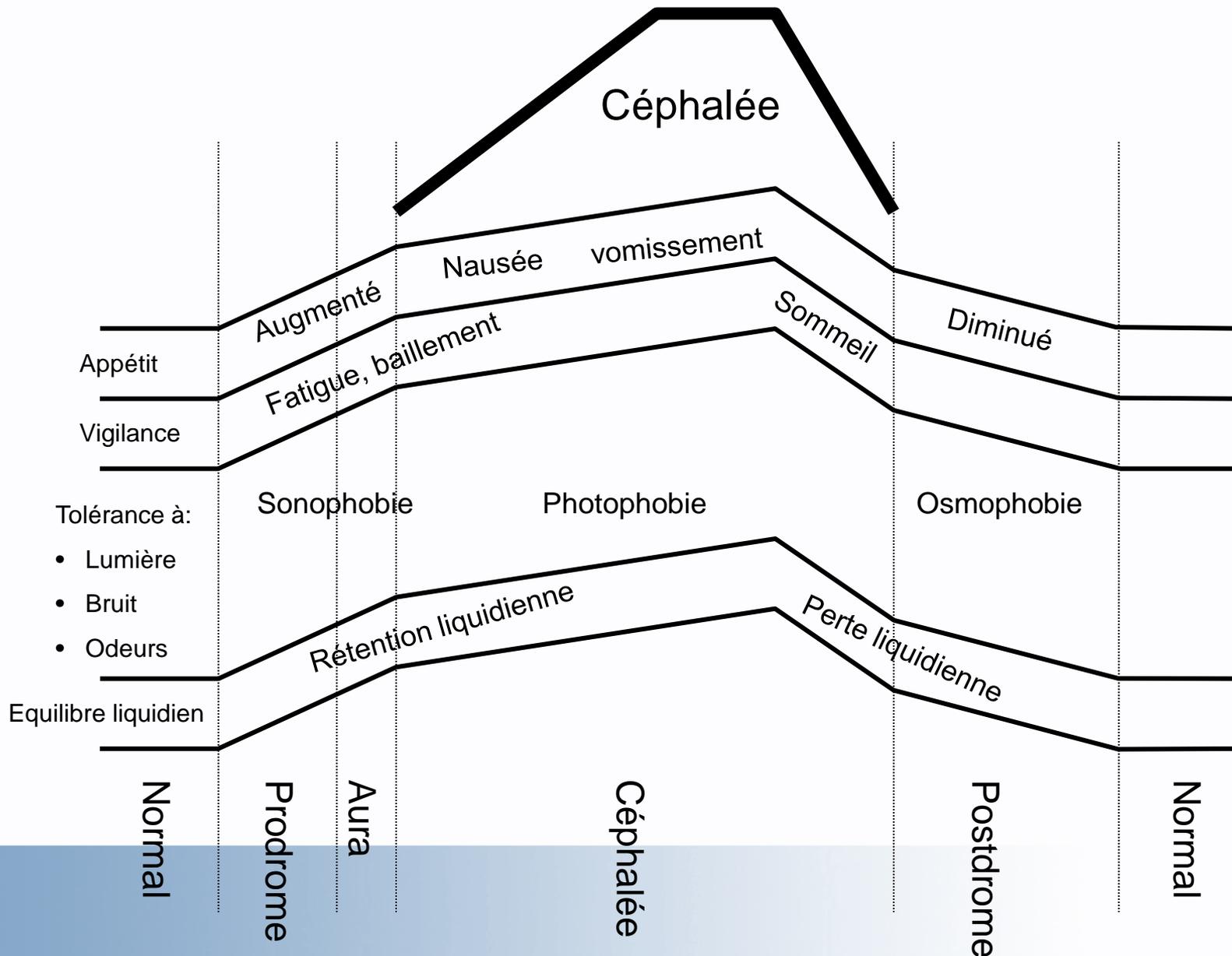


Les phases d'une attaque migraineuse

- Prodrome
- (Aura)
- Céphalée
- Postdrome



Les Phases d'une Attaque de Migraine



Le prodrome en Migraine

- Présent chez 33% des patients dans plus de 50% de leurs attaques
- Plus souvent chez les migraineux:
 - Avec une histoire familiale positive
 - Un début jeune de leurs attaques
 - S'ils ont plus de facteurs déclenchants



Les symptômes du prodrome

Migraine sans aura

- Baillement 20%
- Fatigue, faiblesse 58%
- Dépression 20%
- Lenteur de la pensée
- ↓ concentration 20%
- ↓ mot juste 25%
- Hyperactivité 30%
- Irritabilité 45%
- ↑Fréq. urinaire 10%
- Faim 22%
- Photophobie 43%
- ↓ Mise au point 32%
- Sonophobie 28%
- Cinéophobie 17%
- Raideur du cou 40%
- \cong 6 symptômes / patient



Les déclencheurs

- Stress : effet stress et post stress
- Modification de la régularité alimentaire
- Perturbation du cycle éveil-sommeil
- Les estrogènes
- Autres :
 - Stimulation sensorielle excessive : lumière, bruit, odeur
 - Variation de la pression barométrique
 - Etc..



Migraine avec aura: définition ICHD-III

- A. At least two attacks fulfilling criteria B and C
- B. Aura consisting of visual, sensory and/or speech/language symptoms, each fully reversible, but no motor, brainstem or retinal symptoms
- C. at least two of the following four characteristics:
 1. at least one aura symptom spreads gradually over ≥ 5 min, and/or two or more symptoms occur in succession
 2. each individual aura symptom lasts 5-60 min¹
 3. at least one aura symptom is unilateral²
 4. the aura is accompanied, or followed within 60 min, by headache
- D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis, and transient ischaemic attack has been excluded.



Cas clinique

- Femme de 43 ans qui nous consulte pour l'»apparition depuis 3 mois, d'une façon peu fréquente de céphalées sévères l'empêchant bien souvent de fonctionner à son travail
- Elle nous avait consulter à l'âge de 34 pour des céphalées qui apparaissaient durant son jogging. Ces céphalées avaient été très bien contrôlées avec l'indométhacine
- Tout au cours de sa vie elle présentait des céphalées mineures bien contrôlées avec l'ibuprofen, surtout en péri-menstruel



Cas clinique 2

- L'analyse de ses céphalées correspond à une migraine sans aura
- QUE FAIRE investiguer ou pas?



Quand investiguer une céphalée ?

- En présence de signaux d'alerte
- *«Une céphalée qui dans sa présentation correspond aux critères définis des céphalées primaires (migraine, tension), ne requiert en soi aucune investigation à moins d'atypies»*



Les drapeaux rouges

- Début dans la 5^è décade
- Céphalée progressive
- Céphalée en coup de tonnerre (thunderclap)
- Céphalée à l'exercice ou au Valsalva
- Signes ou symptômes systémiques
- Signes ou symptômes neurologiques



Le traitement aigu et prophylactique



Traitement

Stratégies pharmacologiques

Cibles Thérapeutiques

Symptomatique

- Activation méningo-vasculaire
 - *l'empêcher ? (triptans, ergot)*
 - La sensibilisation centrale
 - *l'atténuer ? (triptans, ergot)*

Prophylactique

- Excitabilité du cortex
 - *la normaliser ? (β -bloqueurs, calciques, AEs)*
- Insuffisance sérotonergique du tronc
 - *la compenser ? (tricycliques)*

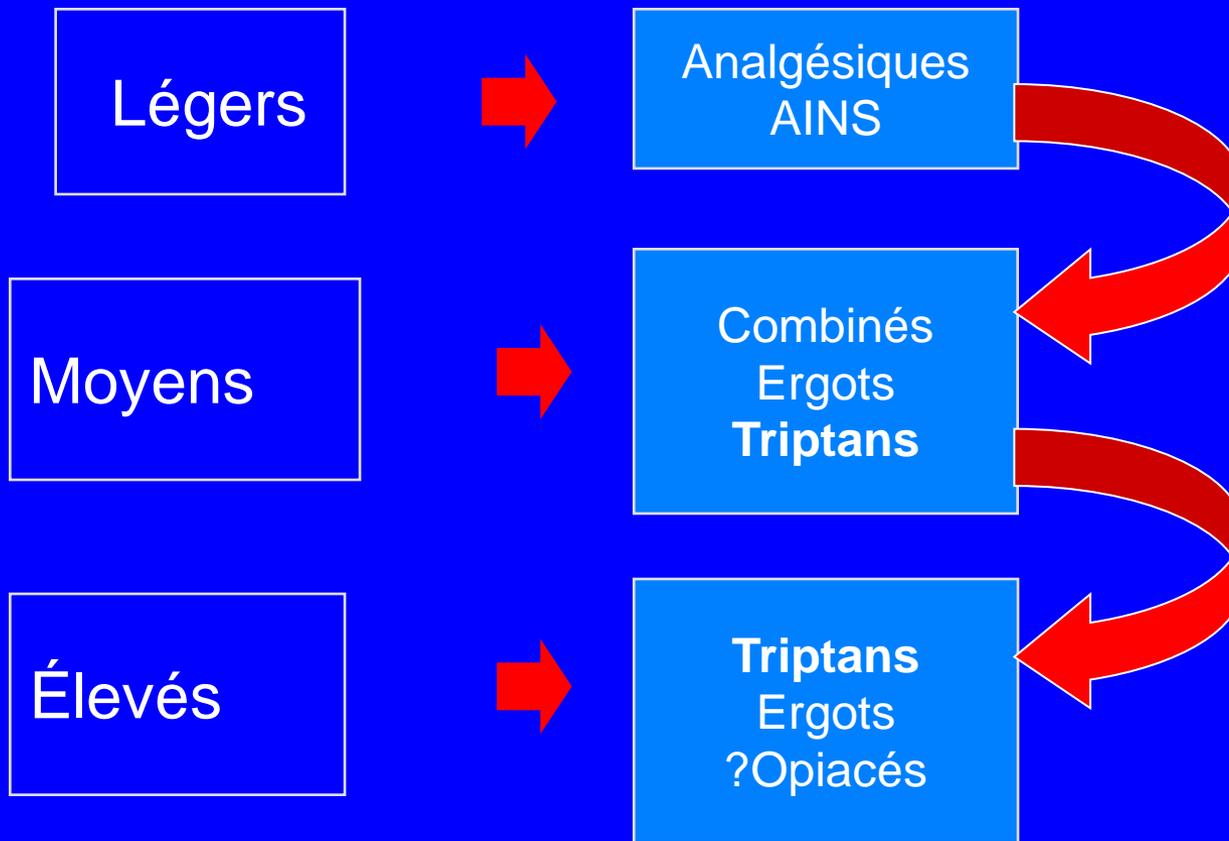
Traitement Symptomatique

Le traitement pharmacologique

- Traiter en fonction de l'incapacité (stratifié)
- Traiter précocément
- Traitement combiné
- Traiter selon la structure et la durée de l'attaque migraineuse
 - Pics de douleur et de nausée précoces ou tardifs
 - La question des attaques de longue durée et de la récurrence

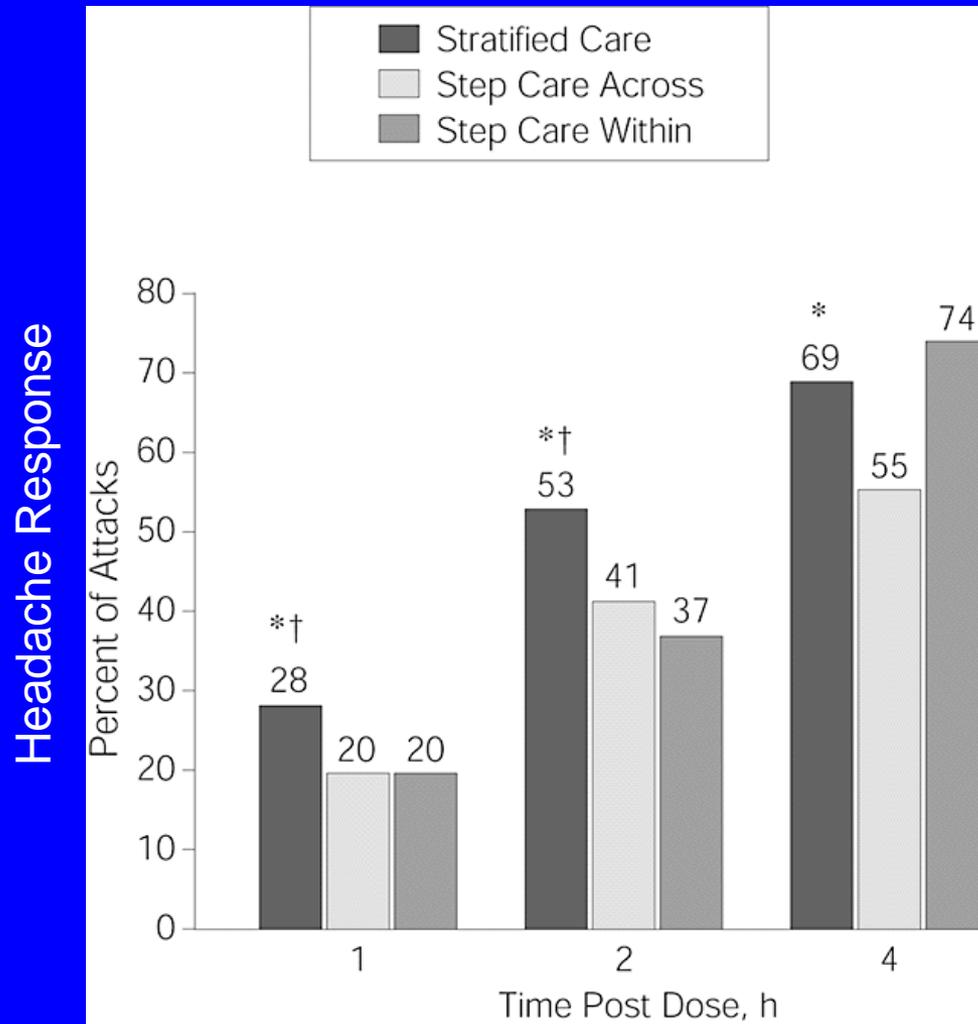
Traitement stratifié

Définir les besoins:
MIDAS, HIT, jugement clinique



Traitement
par étapes:
selon l'effet
immédiat

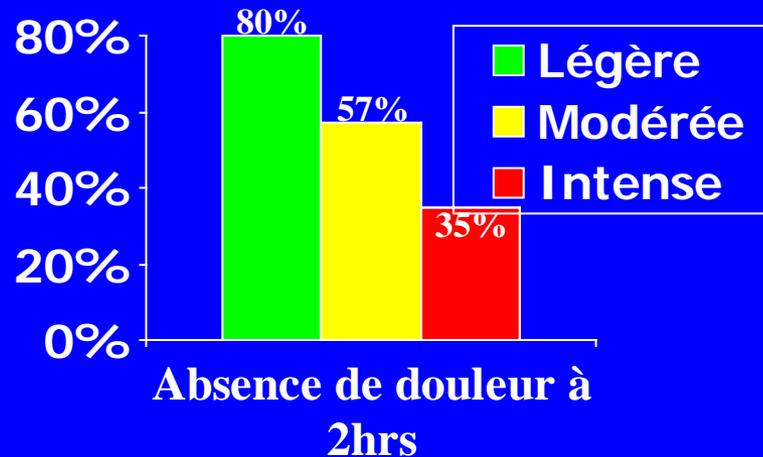
Stratified Care vs Step Care Across Attacks and Within Attacks for up to 6 Attacks



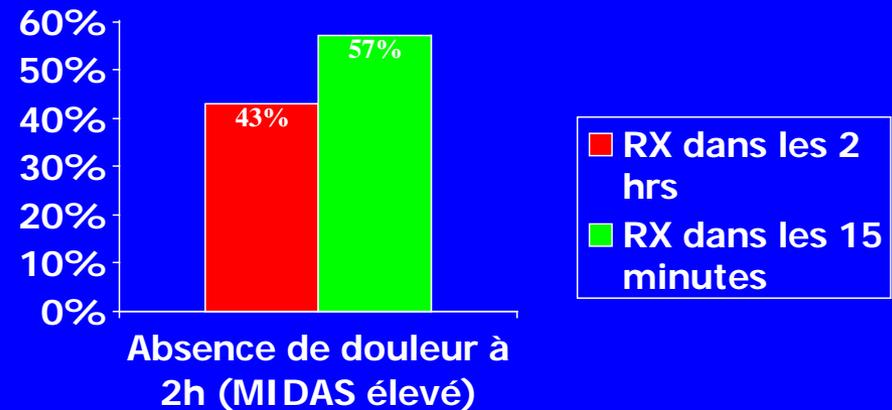
Treatment adjusted to disability (stratified care) is a proven strategy for an optimal response: *no difference at 4 hrs because patients who did not respond at 2 hrs used a second dose of the study medication*

Traitement précoce de l'attaque migraineuse

Un triptan (Zolmi 5mg) administré au stade LÉGER de la douleur



Traitement PRÉCOCE au stade léger (Zolmi 2.5mg)



Résultats similaires avec les autres triptans

L'efficacité des triptans est augmentée lorsqu'administrés PRÉCOCÉMENT et au stade de douleur LÉGÈRE

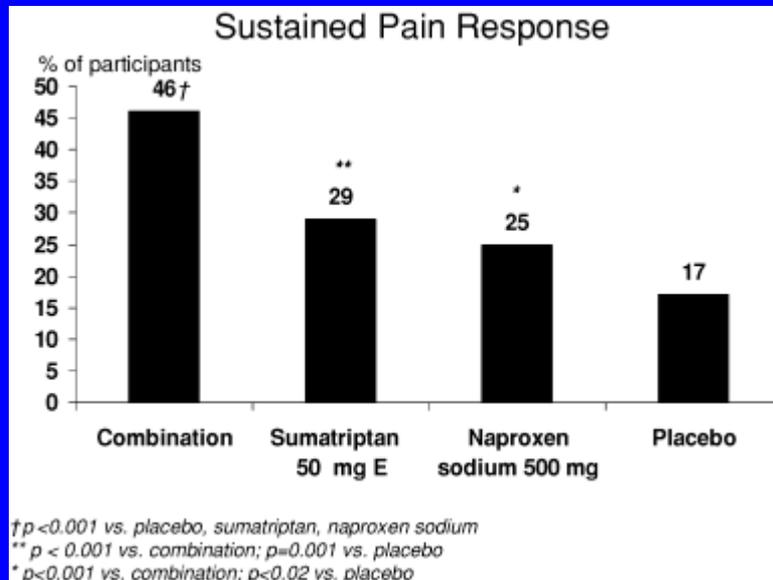
Incapacité reliée à la migraine

- Son intensité varie
 - Basse: 20%
 - Moyenne: 60%
 - Haute: 20%

Donc 80 % des attaques migraineuses sont accompagnées d'un niveau significatif d'incapacité

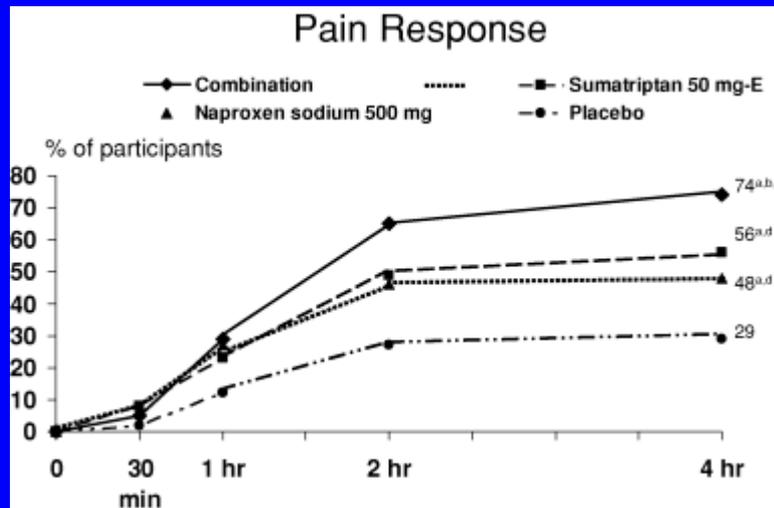
Conséquences d'un traitement précoce

- Soulagement plus rapide et amélioration de l'invalidité globale associée à la condition migraineuse
- Risque de traiter une crise légère avec un protocole de traitement conçu pour des crises de haute intensité douloureuse ? Risque d'évolution vers une COM?
 - MAIS 80% des crises migraineuses évoluent vers une intensité modérée à sévère
 - ET la plupart des migraineux savent dès le début quelle sera l'évolution de leurs attaques

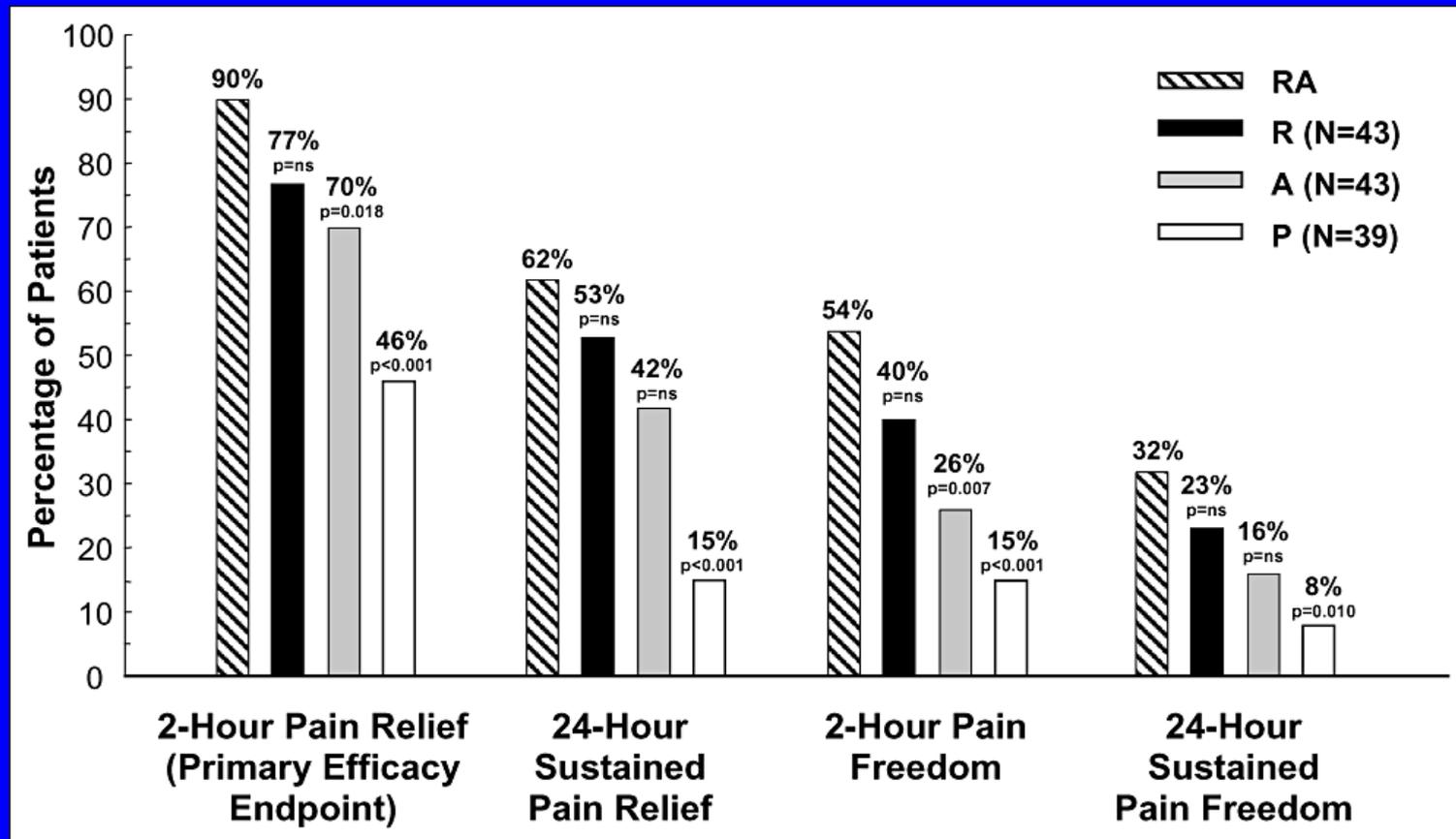


Traitement combiné

Sumatriptan 50 mg
associé au naproxen
500mg

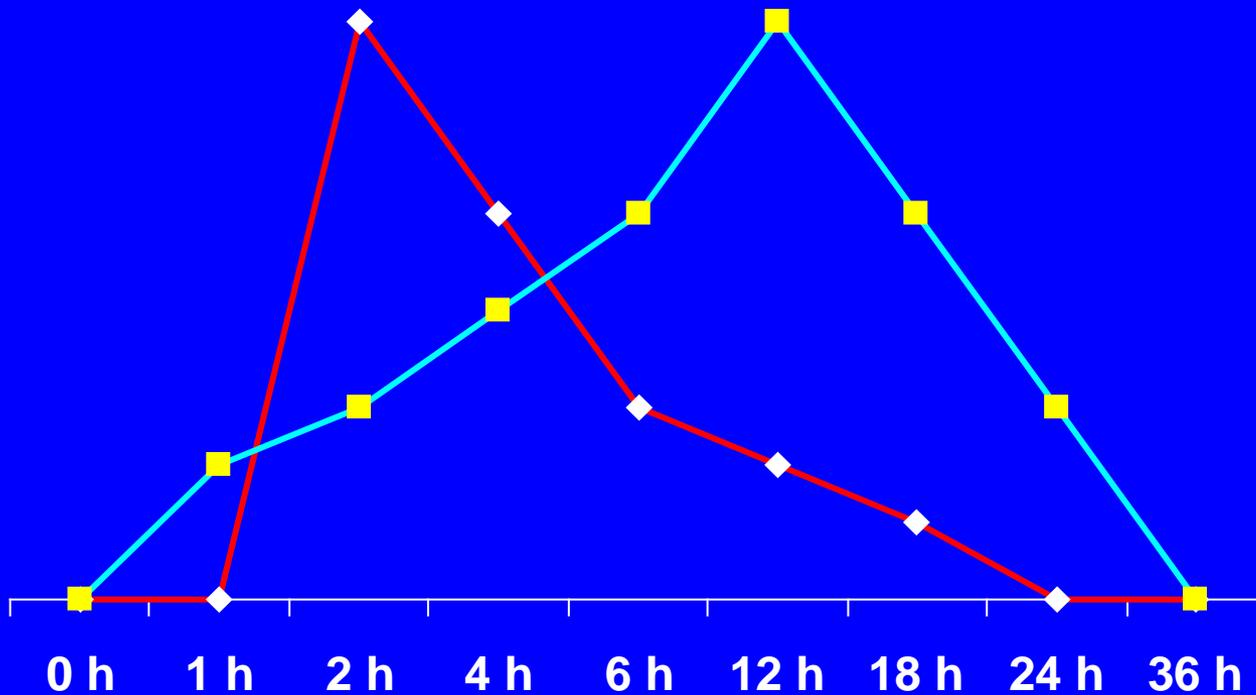


Rizatriptan-acetaminophen combination: *no added benefit*



A = acetaminophen alone; P = placebo; R = rizatriptan alone; RA = rizatriptan 10 mg + acetaminophen 1000 mg.

Douleur et Nausée: Pics précoces ou tardifs

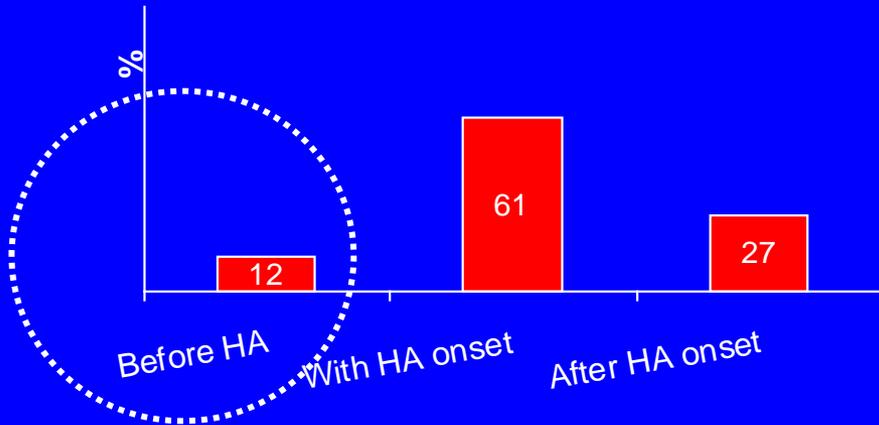


Nausée et douleur précoces:
favoriser une voie autre qu'orale

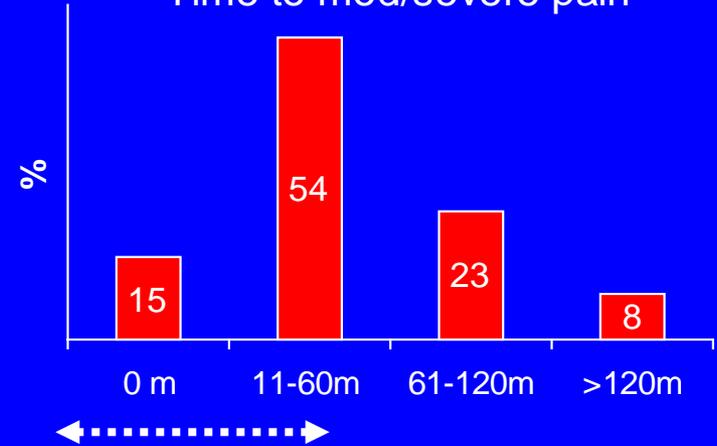
Migraine (MO + MA)



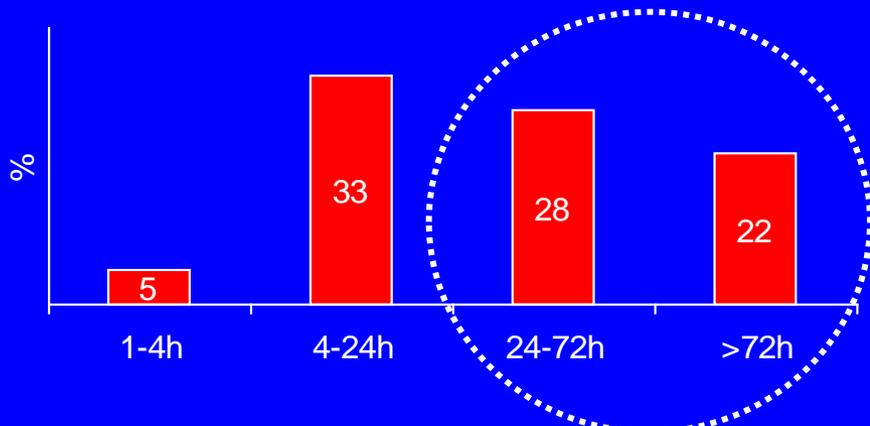
Onset of nausea/onset of head pain



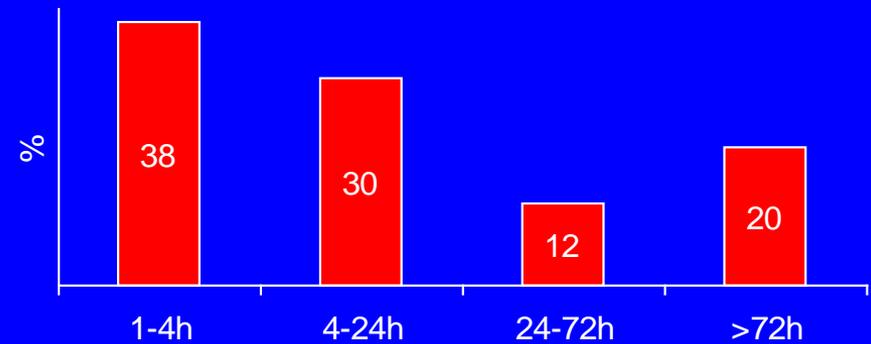
Time to mod/severe pain



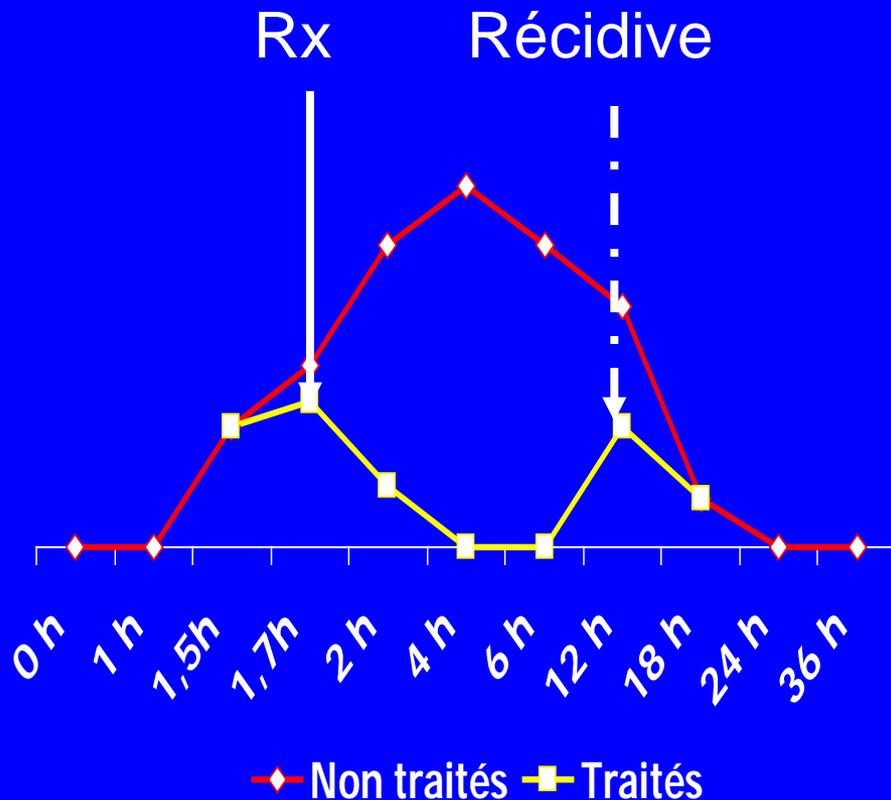
Duration of untreated attacks



Abnormal function

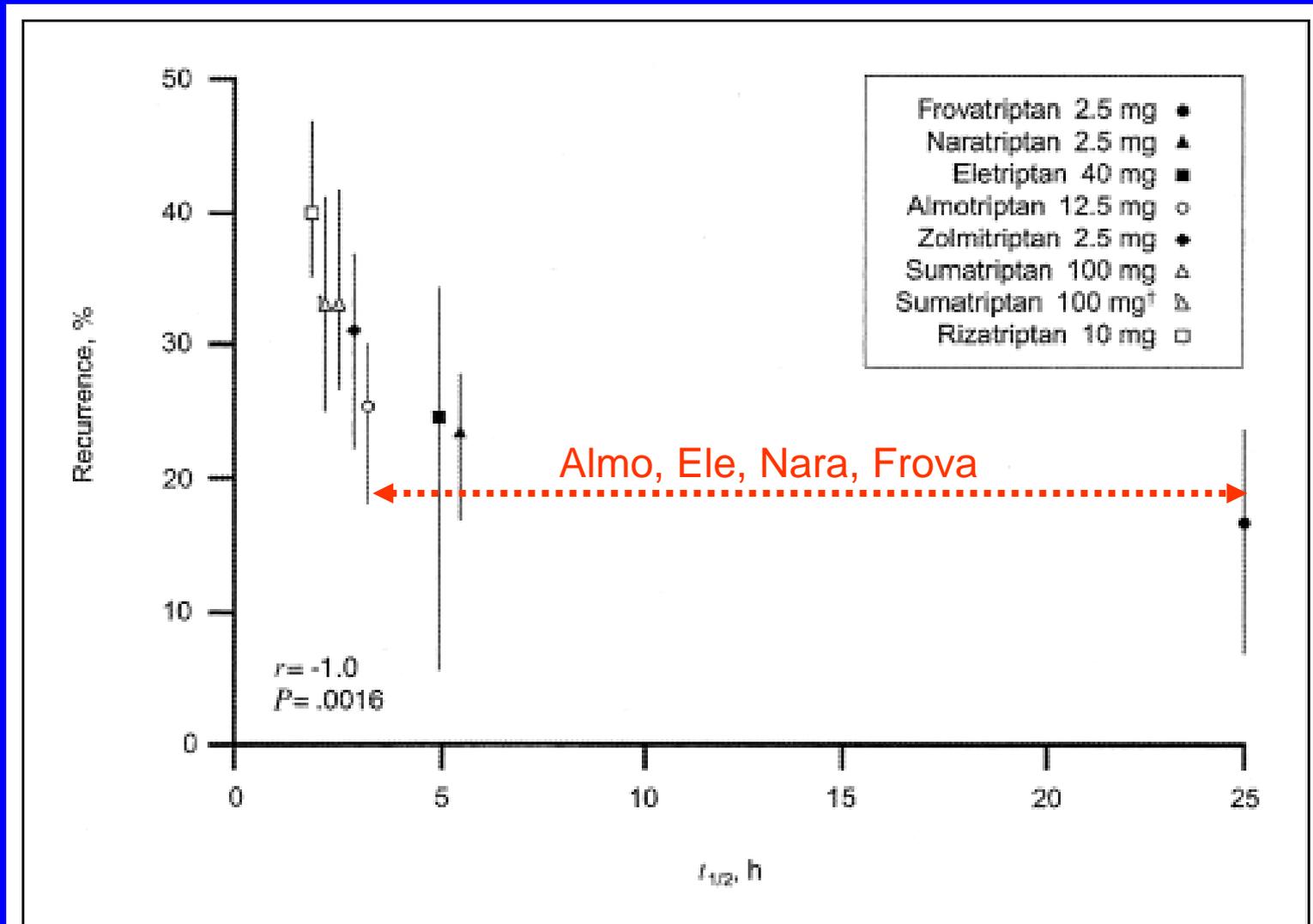


Récidive: Prévention et traitement

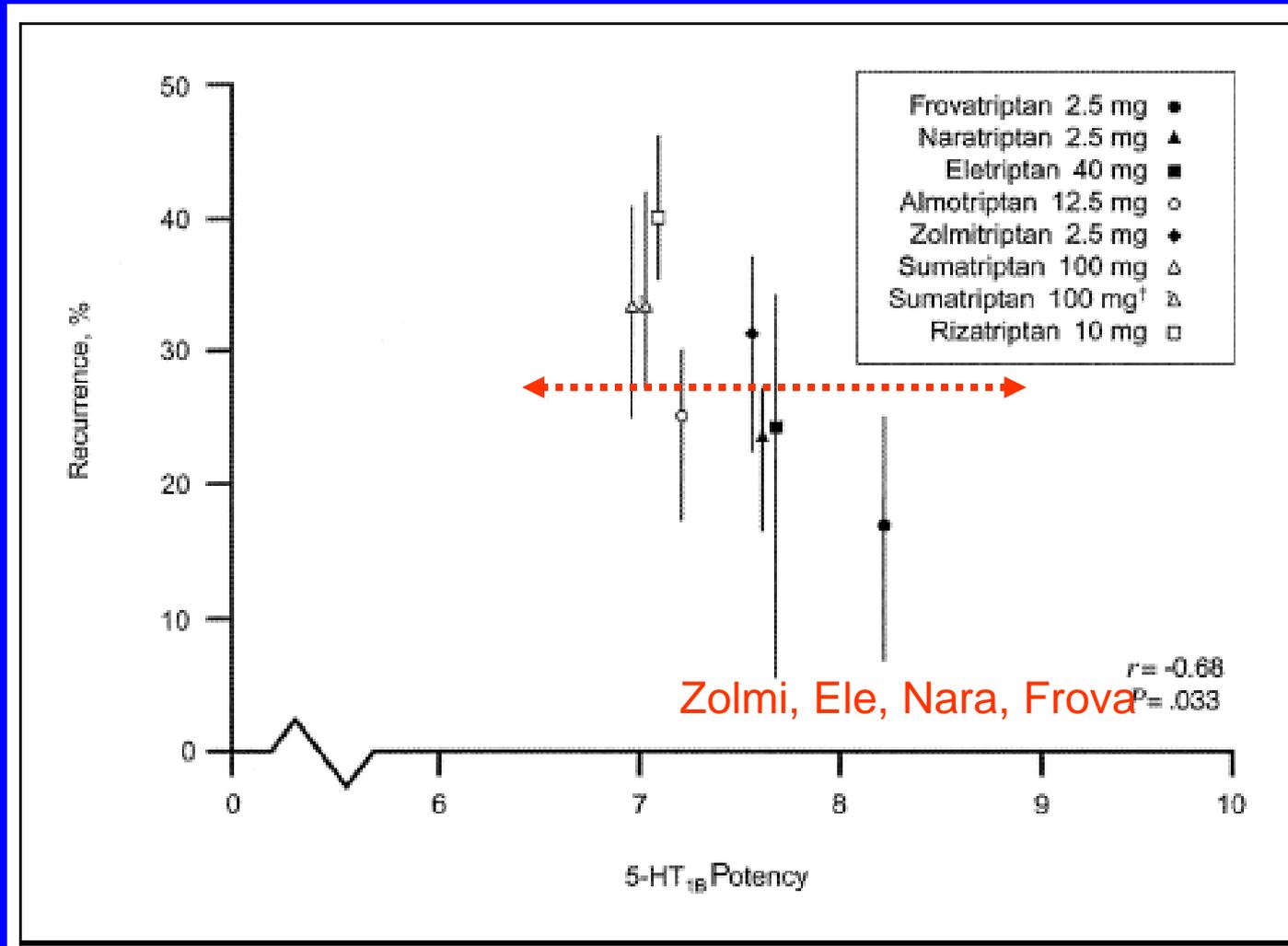


- Rx précoce
- Choisir un triptan à basse récidence (demi-vie, fixation sur récepteurs 5HT1-B)
- Favoriser un traitement combiné (Triptan-AINS)

Récidive et demi-vie

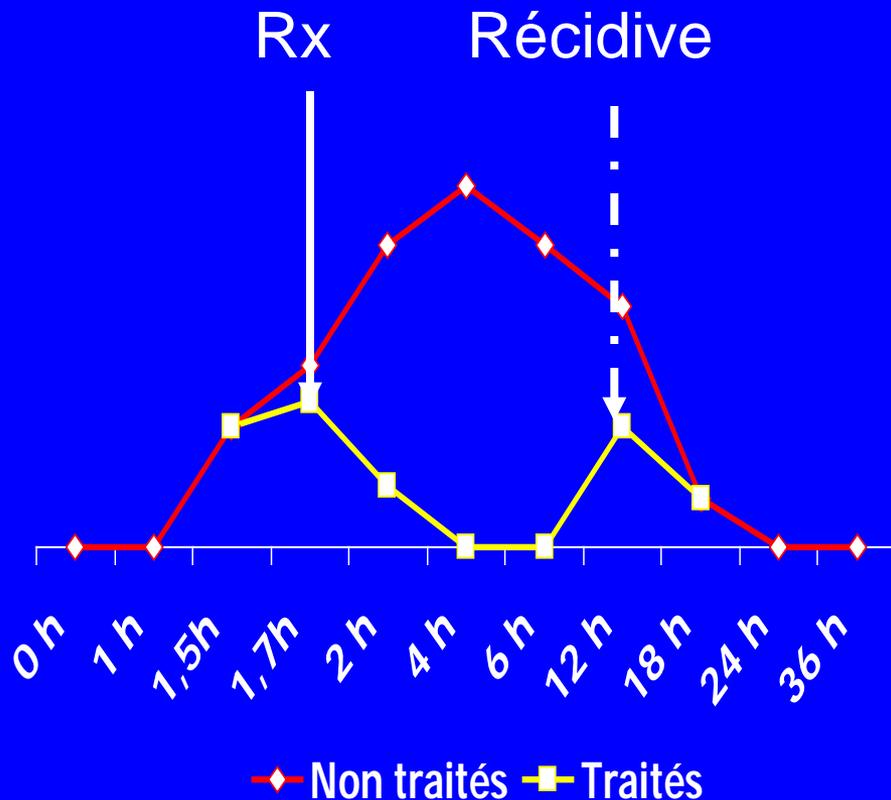


Récidive et affinité pour le récepteur 5HT_{1B}



Headache 2003;43:376-388)

Récidive: Prévention et traitement



- Rx précoce
- Choisir un triptan à basse récidence (demi-vie, fixation sur récepteurs 5HT₁-B)
- Favoriser un traitement combiné (Triptan-AINS)

Traitement de l'attaque migraineuse

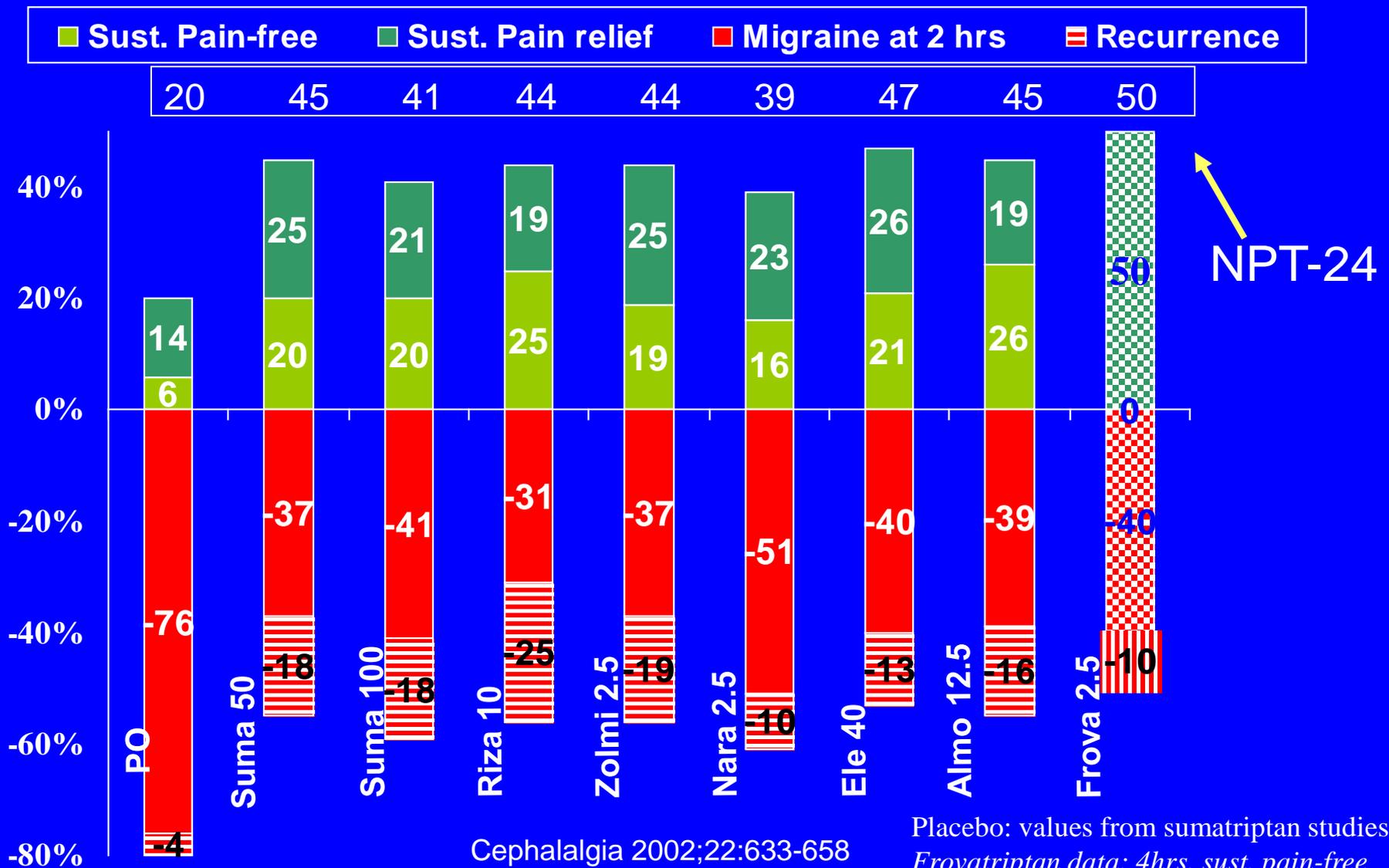
- **Non spécifique**
 - **Analgésiques**
 - **AINS**
 - **Combinés**
 - **Neuroleptiques/antiémétiques**
 - **Corticostéroïdes**
 - **Opiacés?!**
 - **Spécifique**
 - **Ergotamine/DHE**
 - **Triptans**
- Utile chez certains groupes de patients
 - Intensité légère-moderée
 - Cas particuliers (grossesse, enfance, risques CVs)
 - Éviter barbituriques et opiacés

Drug and route	Recommendation	Quality of evidence
TRIPYANS AND OTHER MIGRAINE SPECIFIC MEDICATIONS		
TRIPYANS (all of them and all routes)	Strong	High
Dihydroergotamine	Weak	Moderate
Ergotamine	Weak (not for routine use)	Moderate
ASA / NSAIDs		
ASA	Strong	High
Diclofenac potassium	Strong	High
Ibuprofen	Strong	High
Naproxen	Strong	High

Choisir un Triptan



TRIPTANS: How many patients have been successfully treated at 24 hours? [NPT-24]



Cephalalgia 2002;22:633-658

Headache 2002;42[suppl]:S82-

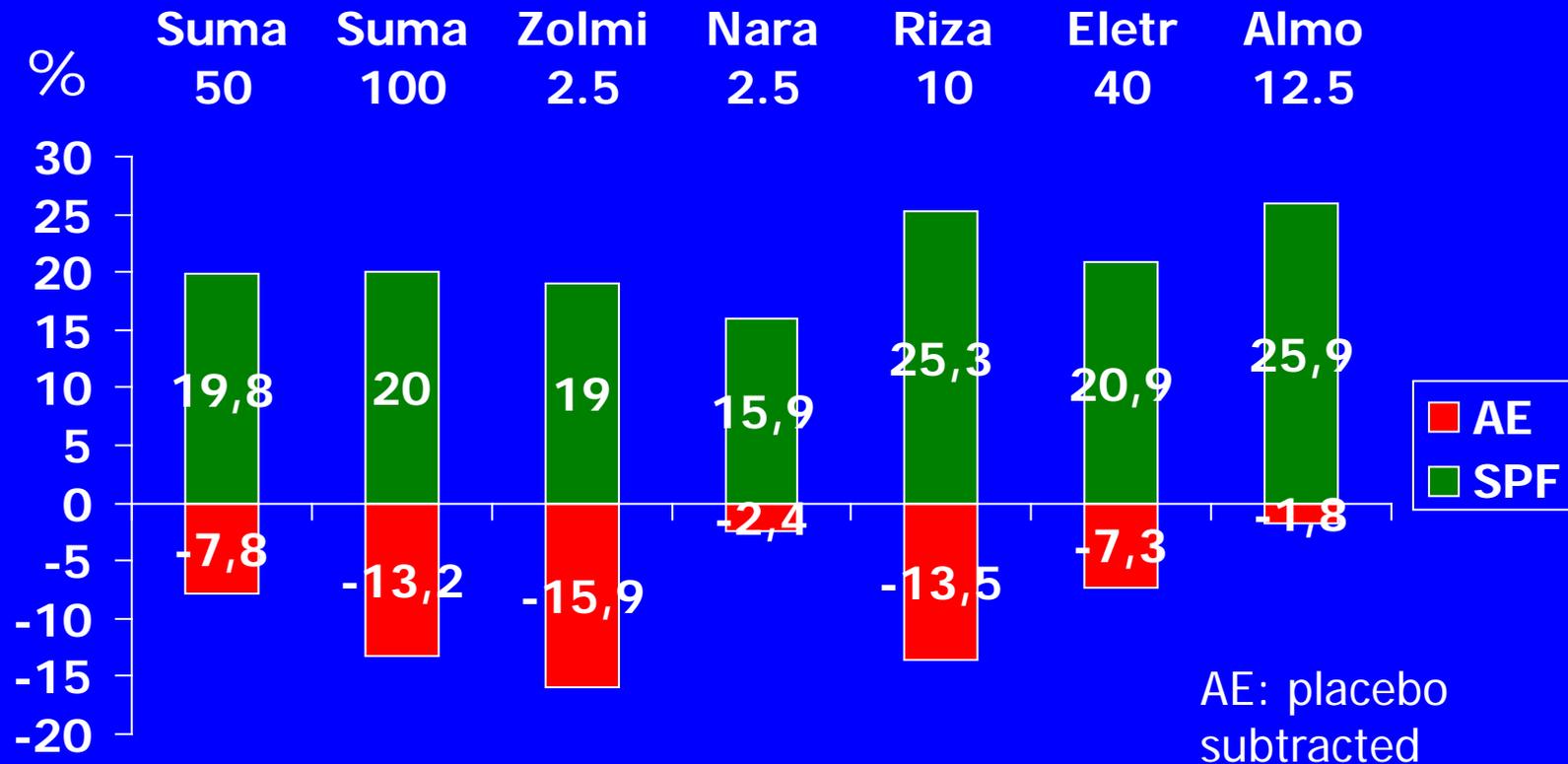
S92

Placebo: values from sumatriptan studies

Frovatriptan data: 4hrs, sust. pain-free unknown

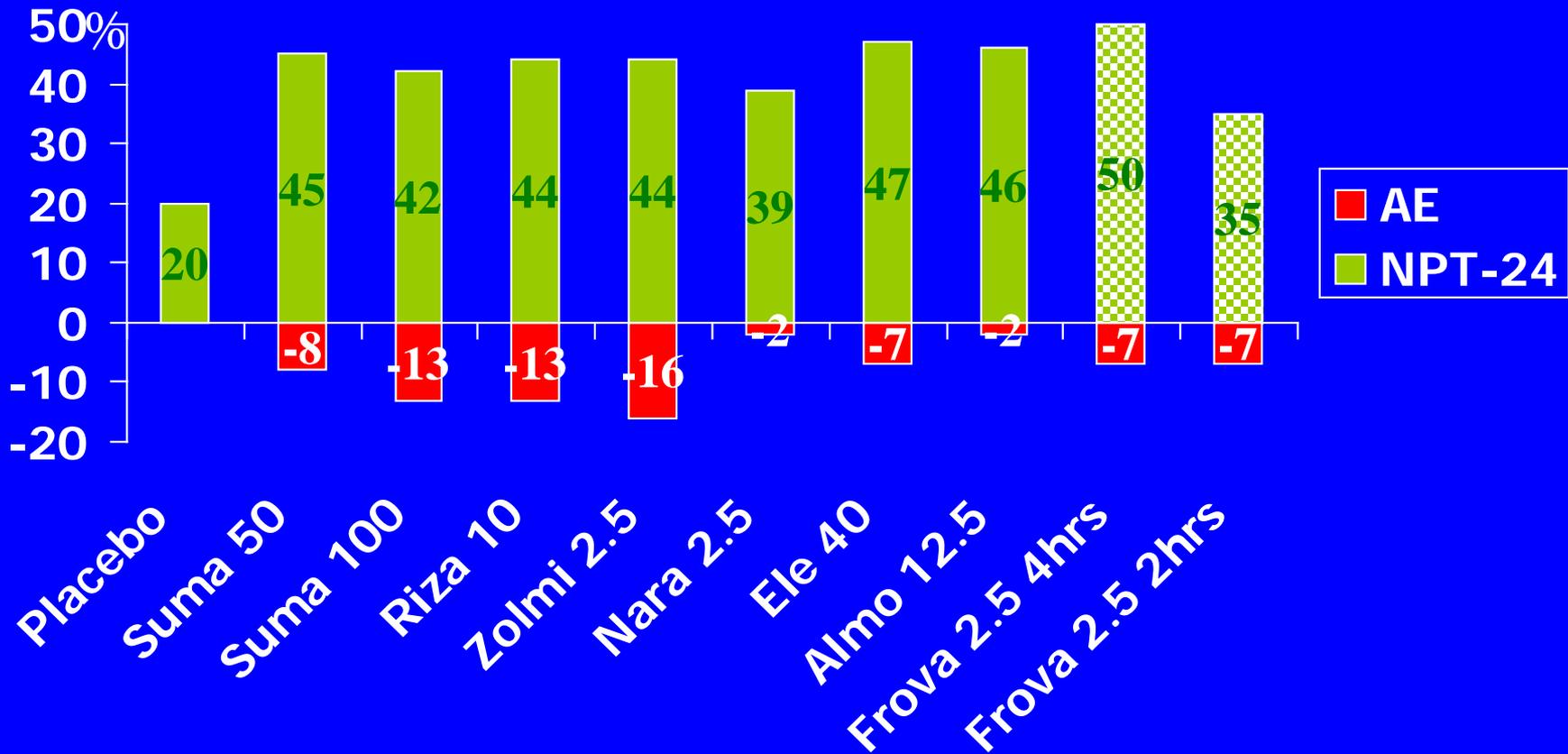
Triptans balance scores for efficacy and tolerability

Sustained pain-free at 24 hours



Data from Ferrari et al.
Cephalalgia 2002;22:633-658

Successful treatment [NPT-24] and AE at 24 hours



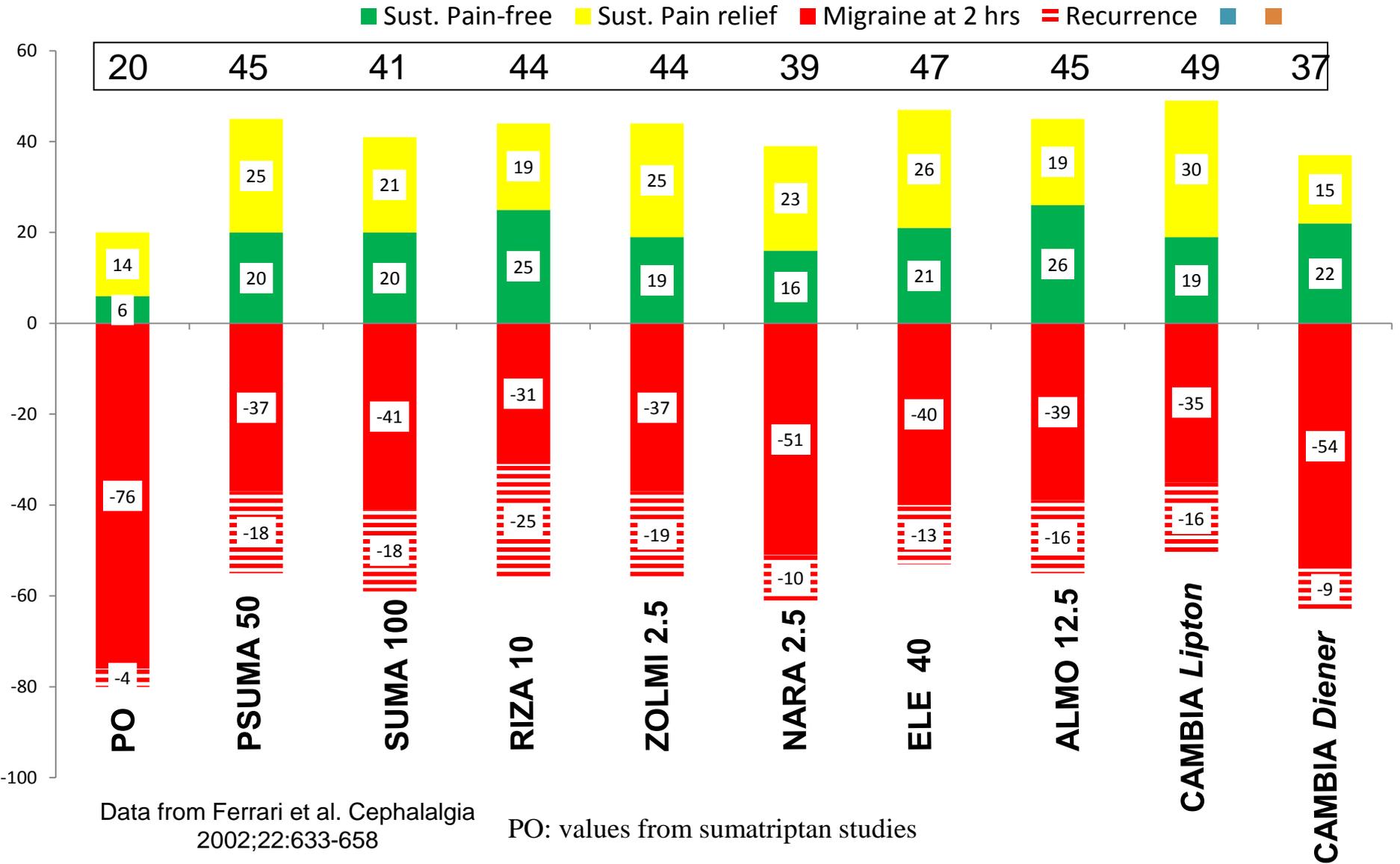
Placebo: values from sumatriptan studies

Cephalalgia 2002;22:633-658
Headache 2202;42[suppl 2]:S93-
S99

AE: placebo subtracted
Frova: data at 2, 4 hrs

NUMBER OF PATIENTS TREATED AT 24 HOURS

NPT-24



Data from Ferrari et al. Cephalalgia 2002;22:633-658

PO: values from sumatriptan studies

Considérations Cliniques

Pic précoce

- Suma sc
- Suma
- Riza
- Zolmi
- Almo
- Ele

Nausée précoce

- Suma sc
- Zolmi ns
- Suma ns
- Zolmi wafer
- Riza wafer

Récidive

- Nara
- Ele
- Almo
- Frova

ESec.

- Nara
- Almo

Pic tardif

- Nara
- Frova

"My hair hurts."

"I have to let my hair down." (remove clips, rubber bands, ponytail)

"I do not use hair curlers anymore."

"I sometimes let my hair float in the bathtub to get some relief when I have a headache."

"I had to cut my long hair short to reduce the weight of my hair."

"Feels like acid on the scalp."

"Shower falling on my head is painful."

"Feels like I was kicked on the head."

"I cannot wear a cap."

"When I put makeup on my eyelid, it bothers me."

"I cannot wear headsets during headache."

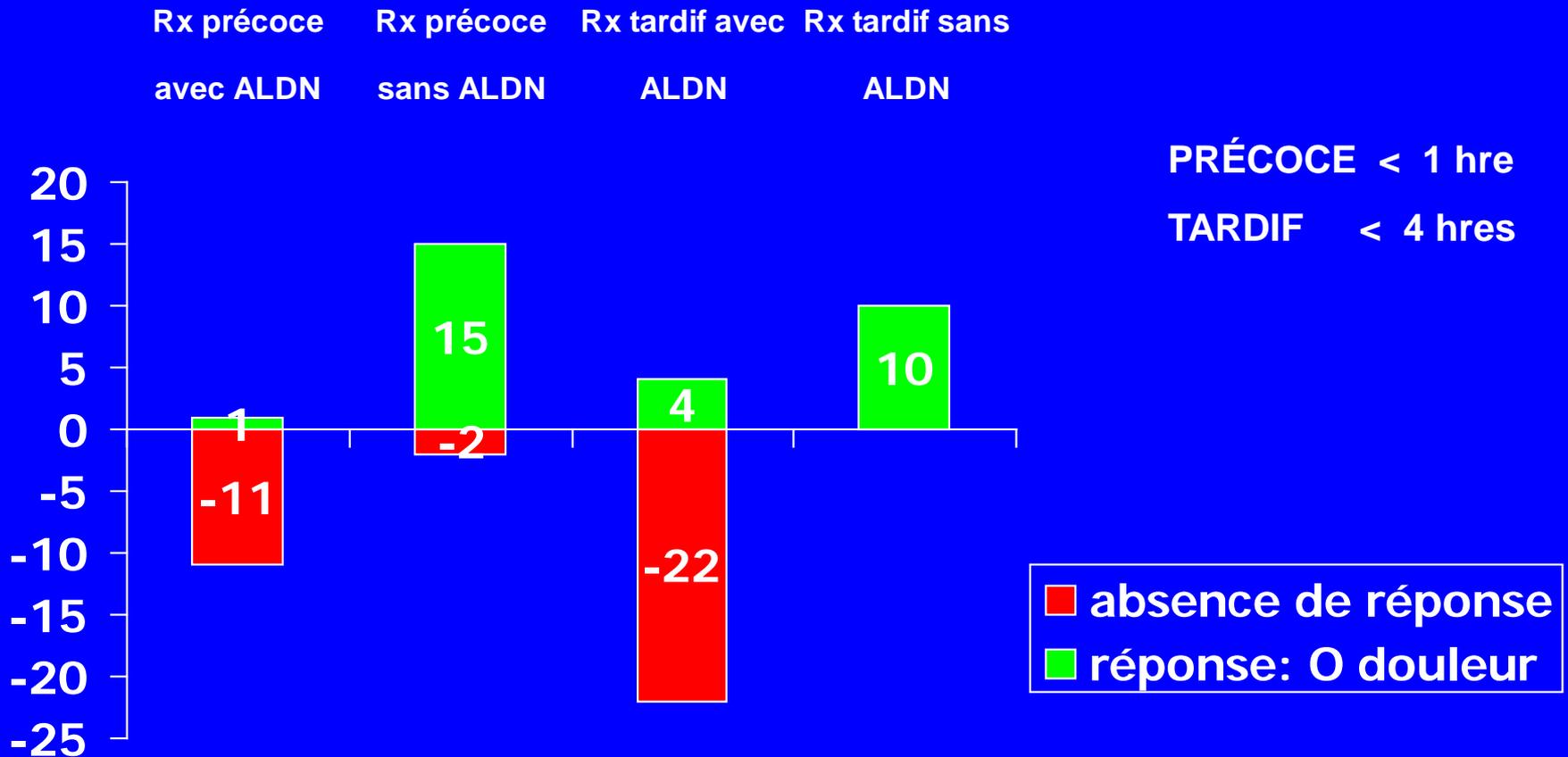
"I take off my neck chain when I have a headache."

"Blanket touching my body bothers me during migraine."

Allodynie et Migraine

- Se retrouve chez 80% des patients
- S'installe en 2-3 heures
- Les triptans présentent une efficacité amoindrie en présence d'allodynie
- La migraine avec aura est associée à une allodynie plus marquée
- *L'allodynie augmente avec la répétition des attaques migraineuses*

Triptan et Allodynie: Traitement précoce vs tardif



Innocuité des Triptans

Consensus

- (1) Les données quant à l'innocuité excluent les patients avec maladie coronarienne
- (2) Les symptômes cervico-thoraciques reliés à l'usage des triptans ne s'expliquent pas par des phénomènes ischémiques

Innocuité des Triptans

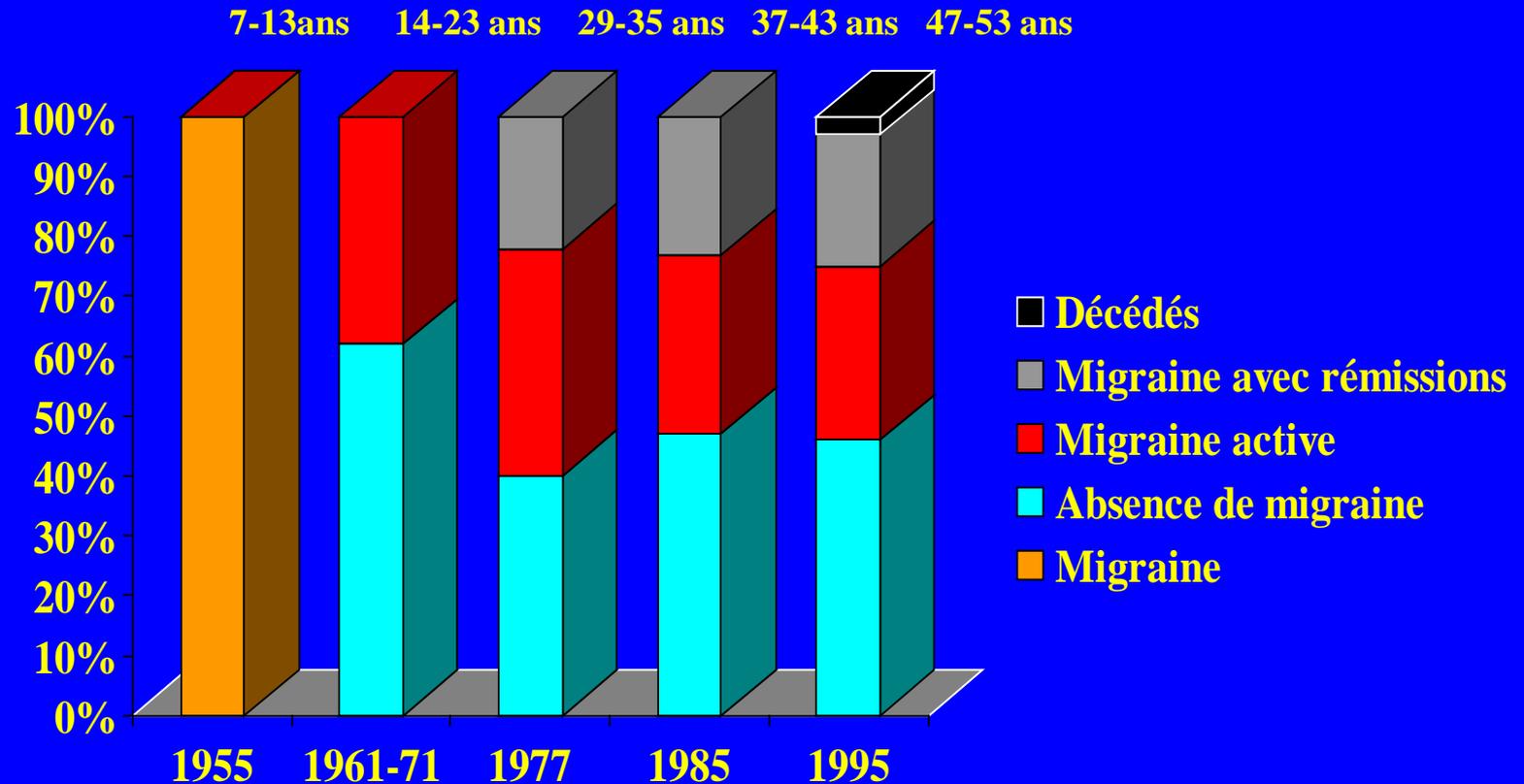
Consensus

- (3) L'Incidence des effets secondaires reliée aux triptans demeure très basse autant dans la pratique que dans les études cliniques
- (4) Le bénéfice relié à l'usage des triptans supplante nettement le risque cardiovasculaire, en l'absence de contreindications

Traitement Prophylactique

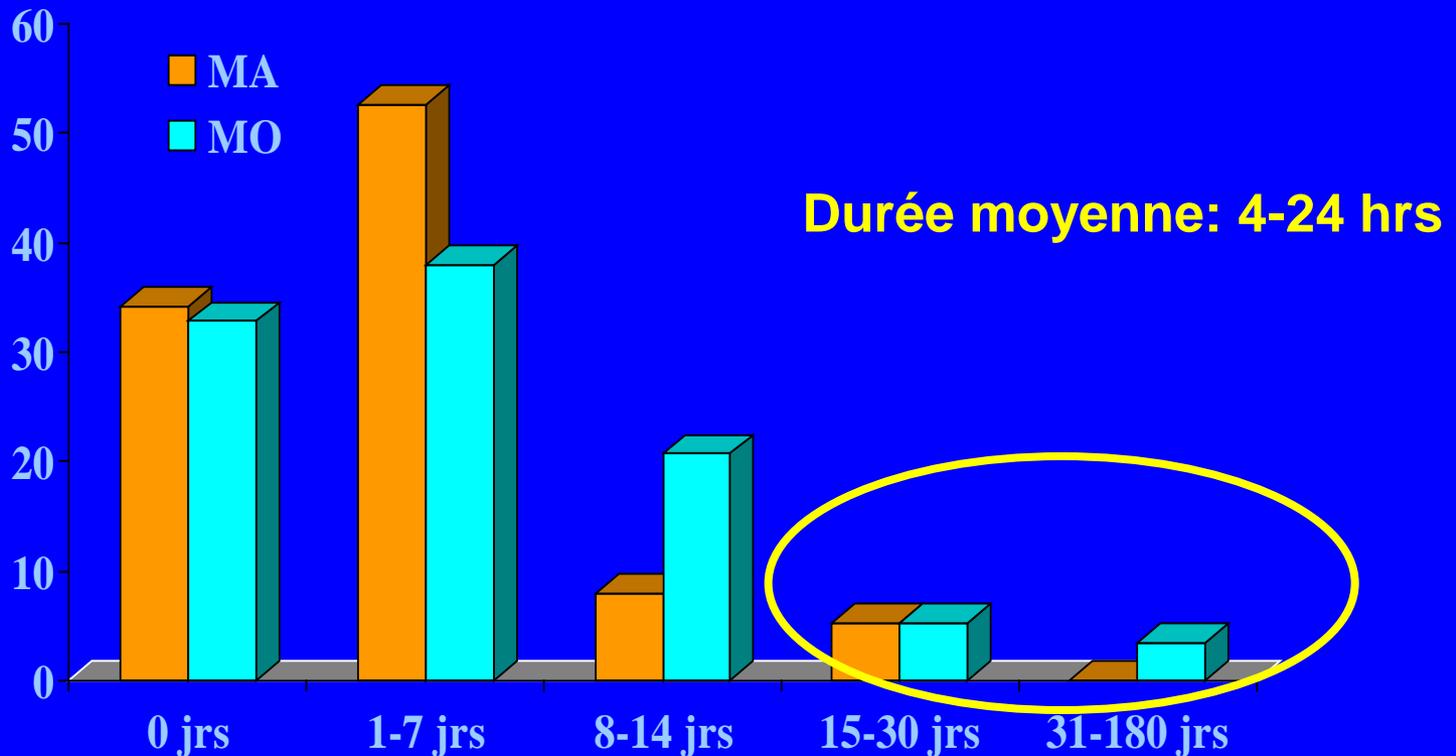
Pronostic de la migraine

73 enfants



D'après Bille B Cephalalgia
1997;17:488-491

La fréquence de la migraine dans une population de migraineux



Prophylaxie

- **Buts:**
 - Réduire la fréquence et possiblement la durée et l'intensité
 - ? Possiblement prévenir la transformation vers la migraine chronique
- **Un bon agent prophylactique ?**
 - Réduction d'au moins 50% de la fréquence au cours des 2e et 3e mois d'utilisation
- **La monothérapie d'abord, la polythérapie ensuite à faibles doses**

Prophylaxie

- **Quand ?**
 - Avec plus de 3-4 attaques par mois +/- contrôlées par le traitement symptomatique
 - Usage d'un traitement symptomatique plus de 2-3 jours par sem.
 - Situations où les triptans ne peuvent être utilisés
- **Pour longtemps ?**
 - Minimum 3 mois, essai de réduction à 12-18 mois selon la condition du patient

PROPHYLAXIE: QUELS MÉDICAMENTS?

Table 9: Summary of recommendations*

Recommended For Use in Episodic Migraine (Use)**

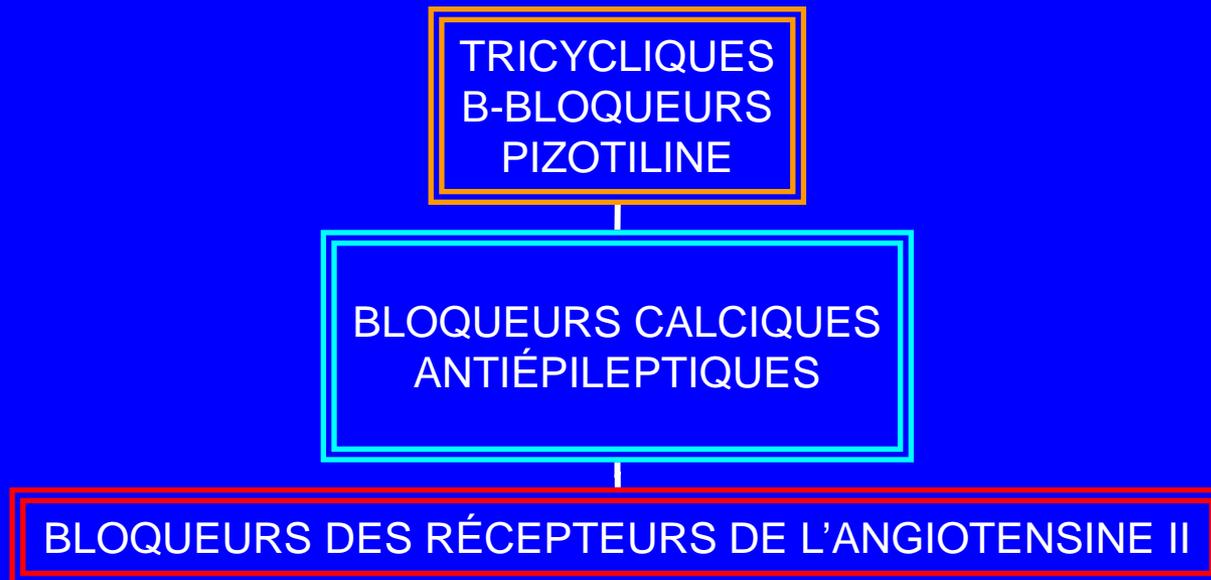
Drug	Recommendation	
	Recommendation Strength	Quality of Evidence
Topiramate	Strong	High
Propranolol	Strong	High
Metoprolol	Strong	High
Amitriptyline	Strong	High
Nadolol	Strong	Moderate
Gabapentin	Strong	Moderate
Candesartan	Strong	Moderate
Butterbur	Strong	Moderate
Riboflavin	Strong	Low
Coenzyme Q10	Strong	Low
Magnesium citrate	Strong	Low
Divalproex	Weak	High
Flunarizine	Weak	High
Pizotifen	Weak	High
Venlafaxine	Weak	Low
Verapamil	Weak	Low
Lisinopril	Weak	Low

Not Recommended for Use in Episodic Migraine (Do not use)**

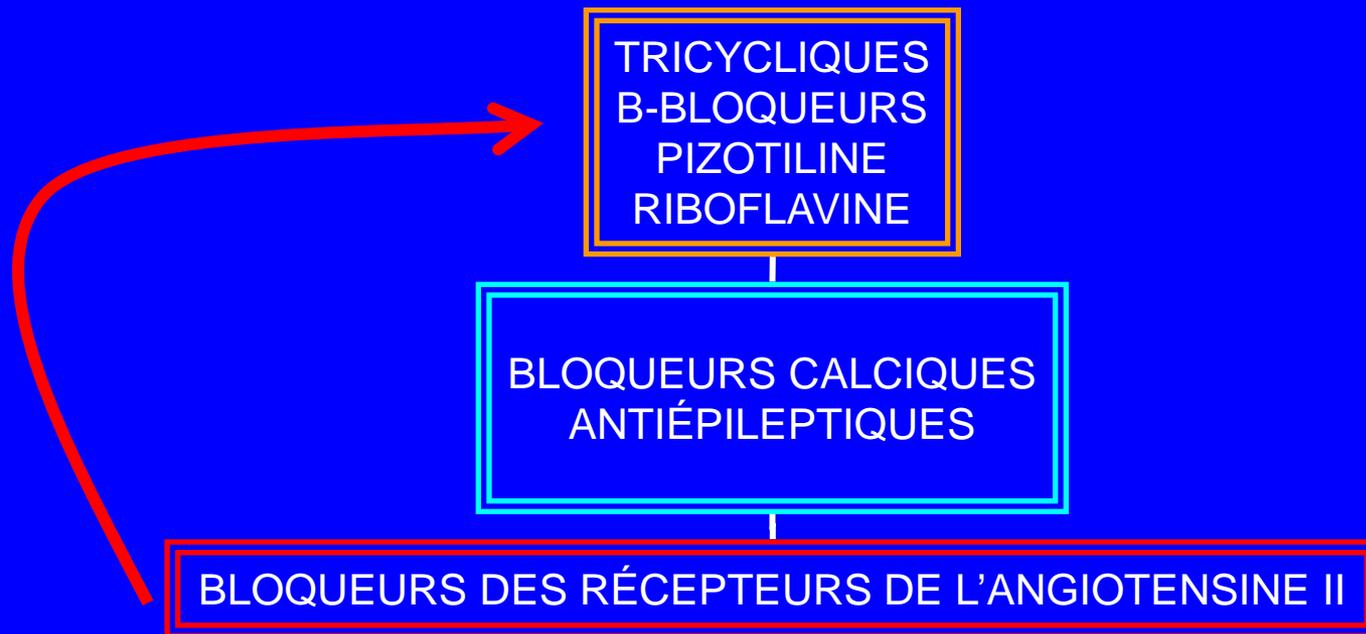
Botulinum toxin type A	Strong	High
Feverfew	Strong	Moderate

*Utilizing Grade Criteria; ** Migraine with headache on less than 15 days a month.

Hiérarchisation des choix thérapeutiques en prophylaxie



Hiérarchisation des choix thérapeutiques en prophylaxie



PS: la toxine botulinique

- Inefficace dans la migraine épisodique
- Efficacité prouvée en migraine chronique

COMs



Céphalée d'origine médicamenteuse

ICHD-II 8.2

- Critères diagnostiques:
 - A. Céphalées >15 jours/mois
 - B. Usage de médicaments pour > 3 mois
 1. Ergotamine, Triptans, Opiacés, Combinés : >10 jours/mois
 2. Analgésiques, toute combinaison de B.1 : >15 jours/mois
 - C. La céphalée s'est développée ou s'est aggravée en coïncidence avec la surconsommation de médicaments

COM: caractéristiques cliniques

- Céphalée quotidienne ou quasi quotidienne
- Réfractaire au traitement symptomatique
- Présente le matin et récidivante quelques heures après la prise des médicaments
- Intensité variable
- Phénotype clinique variable: tensionnel (avec les analgésiques), migraine (avec les triptans)

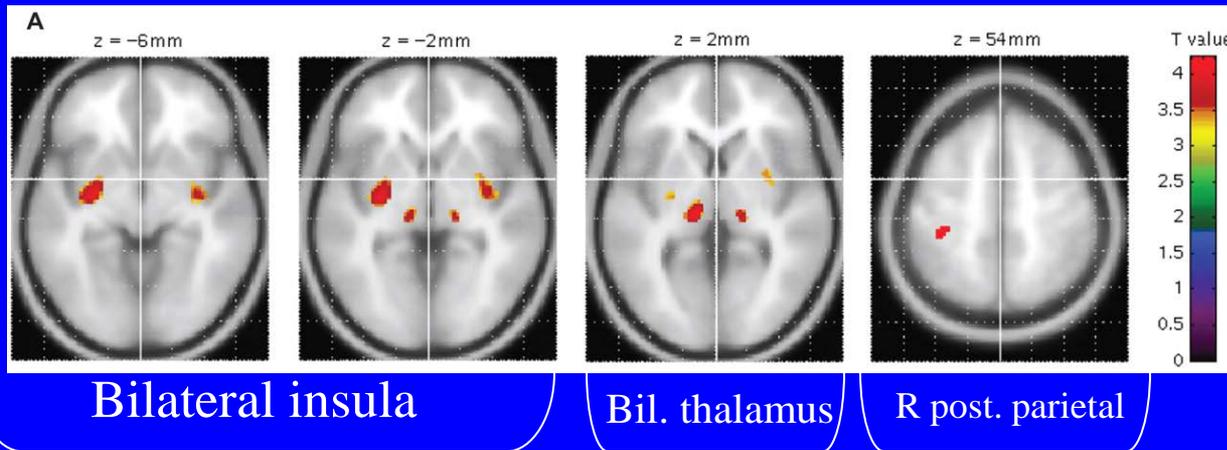
COM Epidémiologie

- Prévalence 1-2%
- 70-80% des cas de migraine chronique
- 50% des cas de céphalées quotidiennes chroniques

Durée de surconsommation (Moyenne)

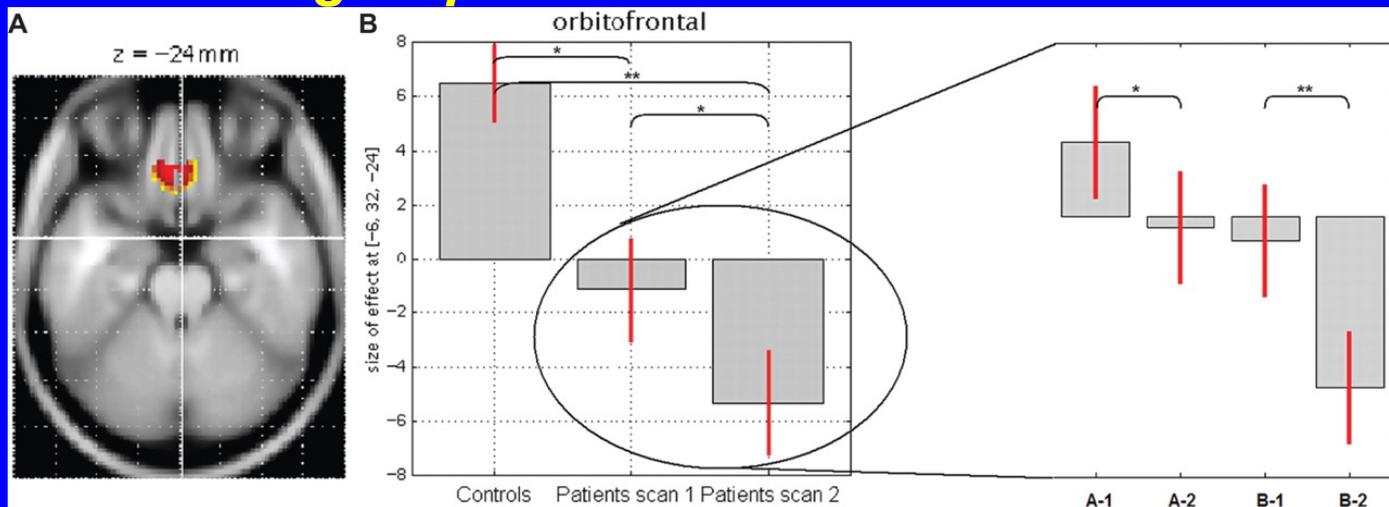
- Triptans 1.7 années
– Parfois uniquement 6 mois
- Ergot 2.7 années
- Analgésiques 4.8 années

Zones hypométaboliques avant le retrait des analgésiques en migraine et COM



*Normalisation
après
cessation*

Zone hypométabolique persistant 3 semaines après le retrait des analgésiques: cortex orbitofrontal



A: analgésiques, B: Rx combinés

Doses moyennes mensuelles

- Triptans 18 doses/mois
 - Parfois aussi peu qu'une dose aux 3 jours
- Ergot 37 doses/mois
- Analgésiques 114 doses/mois

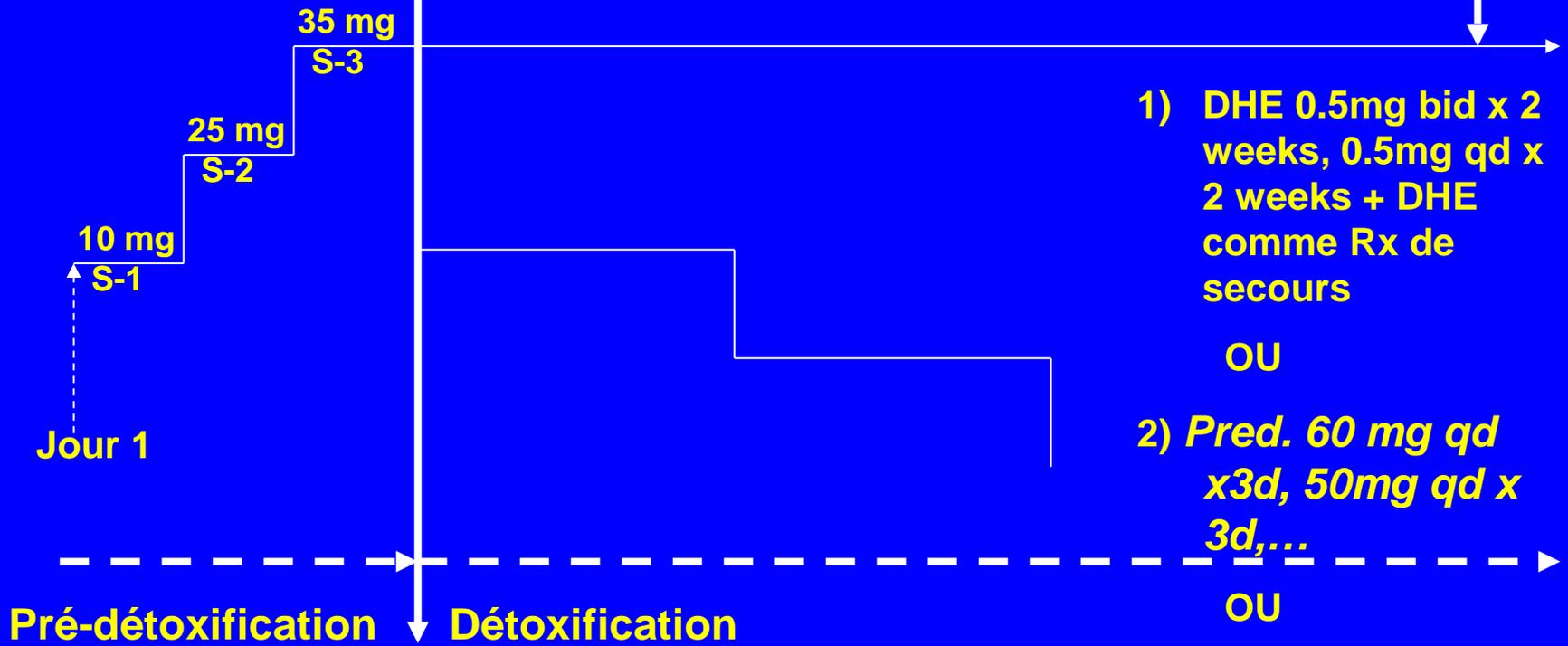
COM: TRAITEMENT

Titration de la NORTRYPTILINE.

Les médicaments analgésiques d'usage demeurent permis

Si le patient consomme des grandes doses de barbiturique ou de codéine: phéno 15mg tid x 3d, bid x 3d, qd x 3d

Suivi à 8-10 Semaines Depuis le jour 1



CESSER tous les médicaments analgésiques

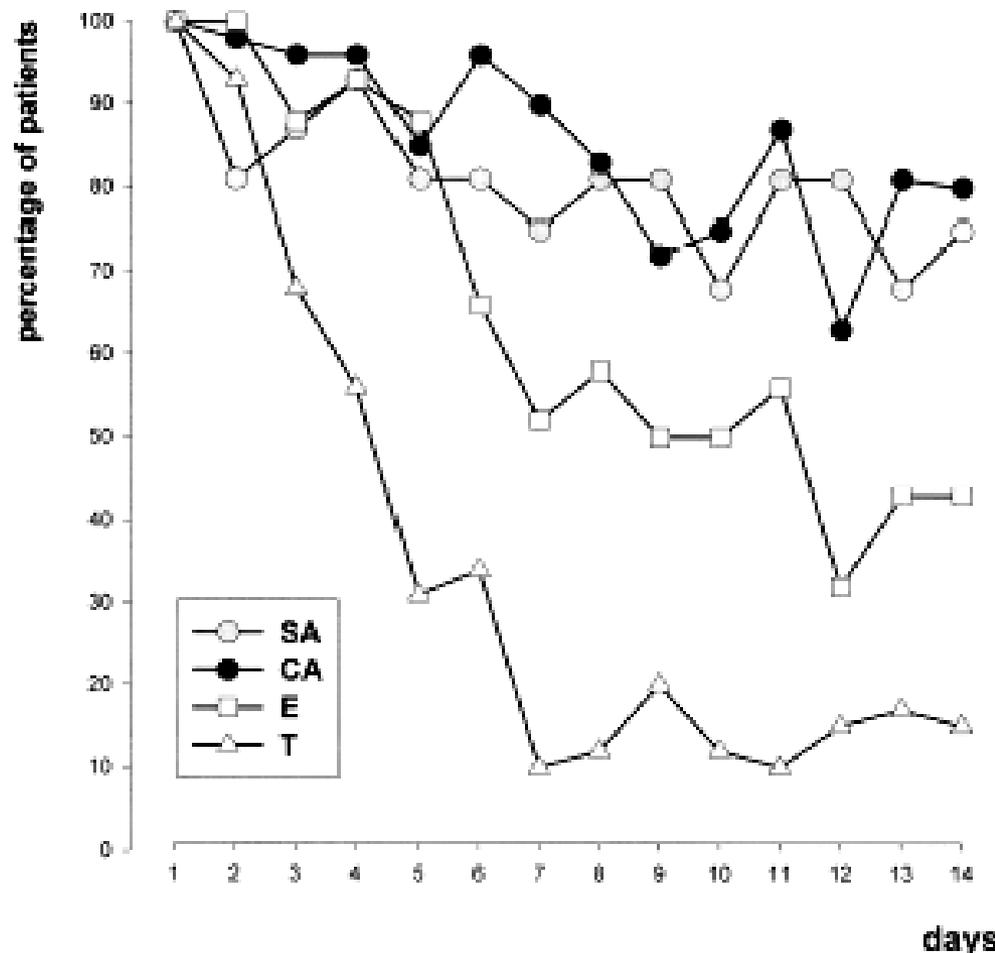


Figure 1. Percentage of patients with headache during 14 days of withdrawal therapy after overuse of single analgesics (SA), combination analgesics (CA), ergots (E), and triptans (T).

Temps requis pour détoxifier

1. Triptans: 7 jours
2. Ergotamine: 14 jours et plus
3. Analgésiques simples ou combinés: 2 mois et jusqu'à 6 mois

COM: Suivi

Étude	SUIVI (années)	COM 'récidive'	Résultat (% succès)
Sohr 1998	6	21%	N/D
Bigal 2004	6	N/D	71% (conversion en migraine épisodique)
Zeeberg 2005	0.8	N/D	63% (50% réduction de la fréquence)
Pini 2001	4	70%	N/D
Katsarava 2005	4	55%	N/D

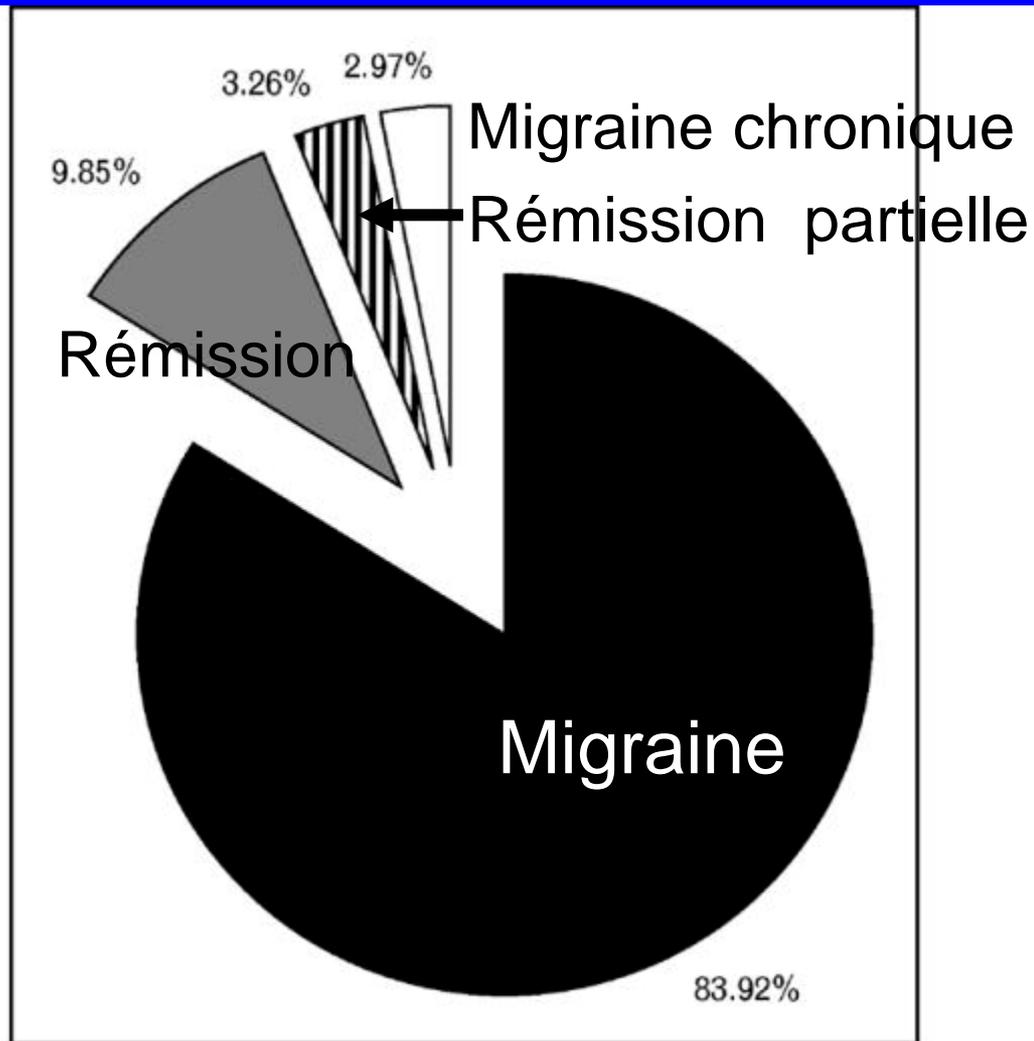
COM détoxifiée: suivi à 4 ans

- Récidive
 - 6 mois 31%
 - 1 an 41%
 - 4 ans 45%
- Meilleurs résultats (récidive)
 - Migraine (32%)
 - COM aux triptans (21%)
- Pires résultats (récidive)
 - Céphalée de tension (91%)
 - COM aux analgésiques (71%)

Conclusions

- La COM probable se retrouve dans environ 50% des cas de céphalées quotidiennes chroniques
- Le sevrage médicamenteux en situation de COM probable amène une amélioration significative dans la fréquence des céphalées quotidiennes chroniques surtout de type migraine chronique

Pronostic de la migraine à 1 an



À vie,
environ **10%**
des
migraineux
évolueront
vers la
migraine
chronique

Data from the American Migraine Prevalence and Prevention study.

Curr Opin Neur 2008;21:301-308

La Migraine au féminin

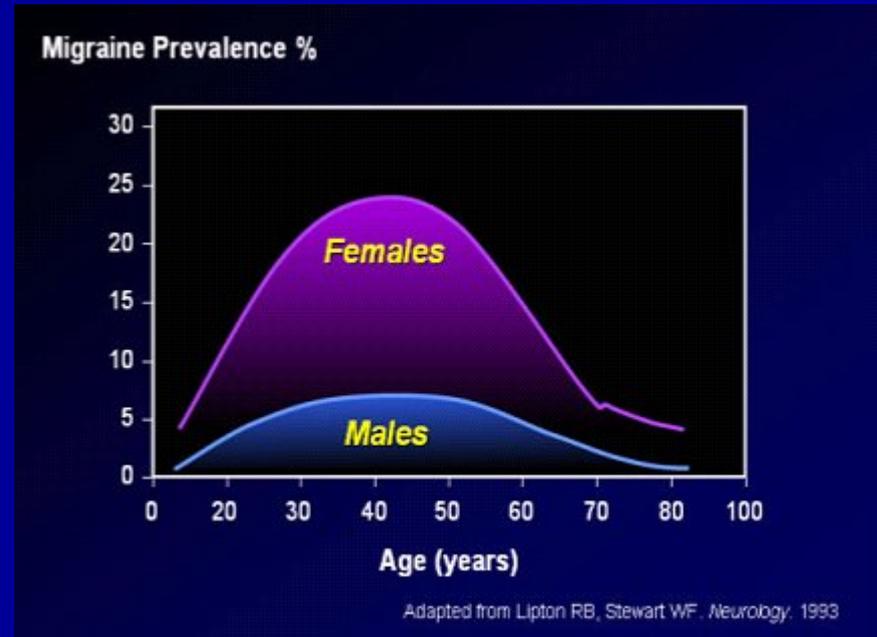


Migraine au féminin: objectifs

- Estrogènes et migraine: évidences et mécanismes d'action
- Migraine et AVC: aspects particuliers chez la femme migraineuse
- Migraine menstruelle: spécificités et traitement

Migraine au Féminin

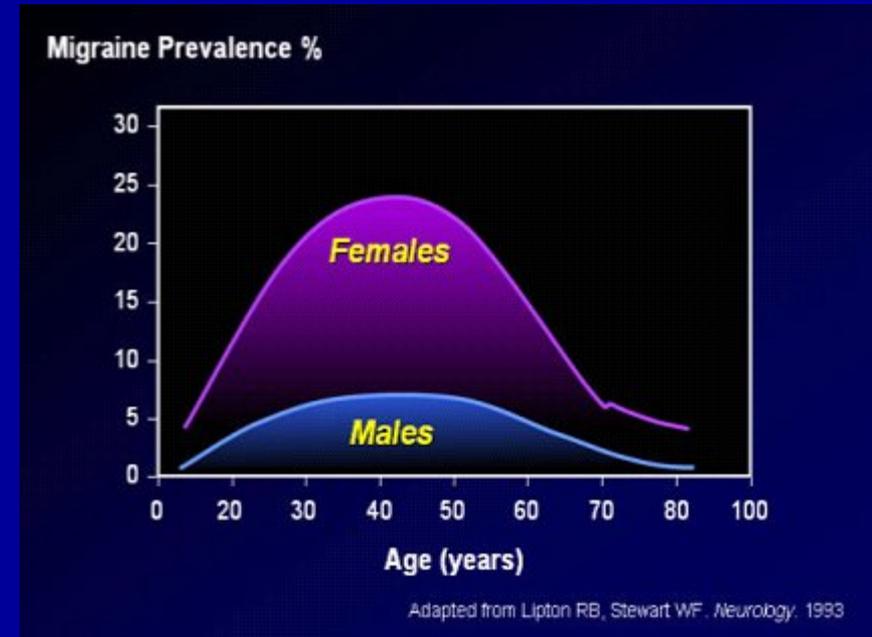
- L'incidence de la migraine chez les fillettes et garçons prépubères est identique (4%) [même prédisposition génétique]
- L'incidence de la migraine après la puberté est de 18% chez la femme vs 6% chez l'homme
- Prévalence à vie chez la femme après le puberté = 25% (homme= 8%)



En conséquence,
75% des femmes ne
présentent pas de condition
migraineuse

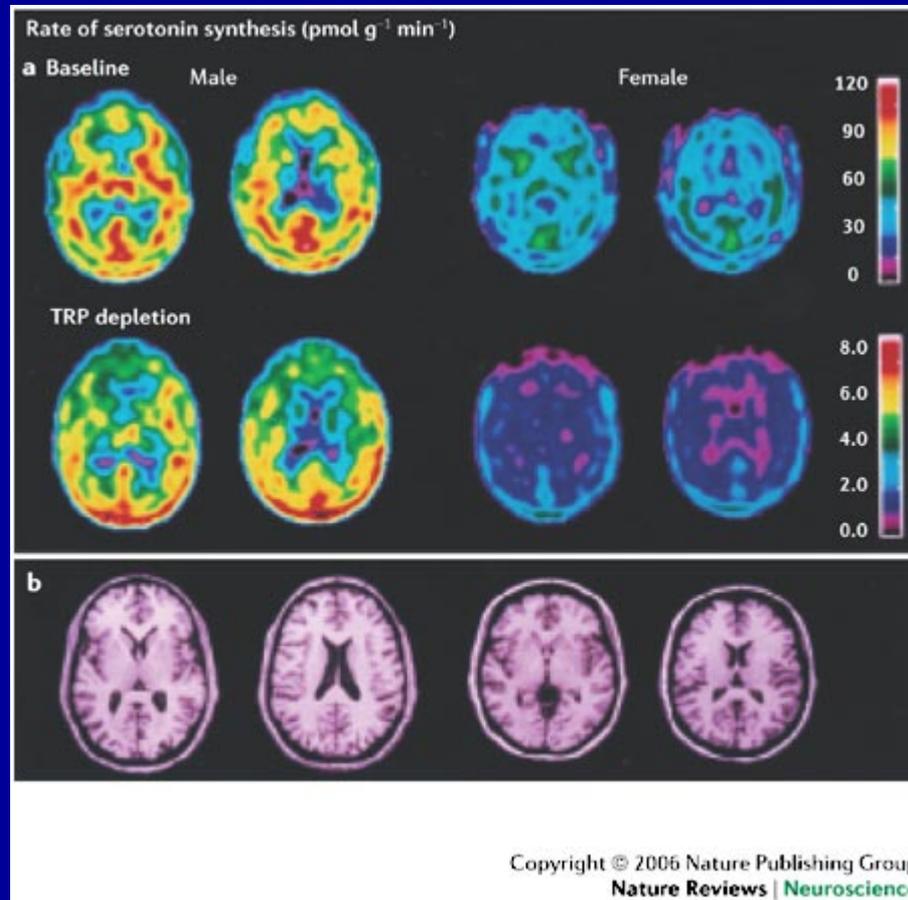
Estrogènes et Migraine: évidences

- Il existerait chez la femme migraineuse un assemblage génétique particulier
- Favorisant son expression
- Dont l'intensité d'expression serait sous la gouverne prédominante des estrogènes



Why sex matters for neuroscience

Nature reviews. Neuroscience [1471-003X] Cahill yr:2006 vol:7 iss:6 pg:477

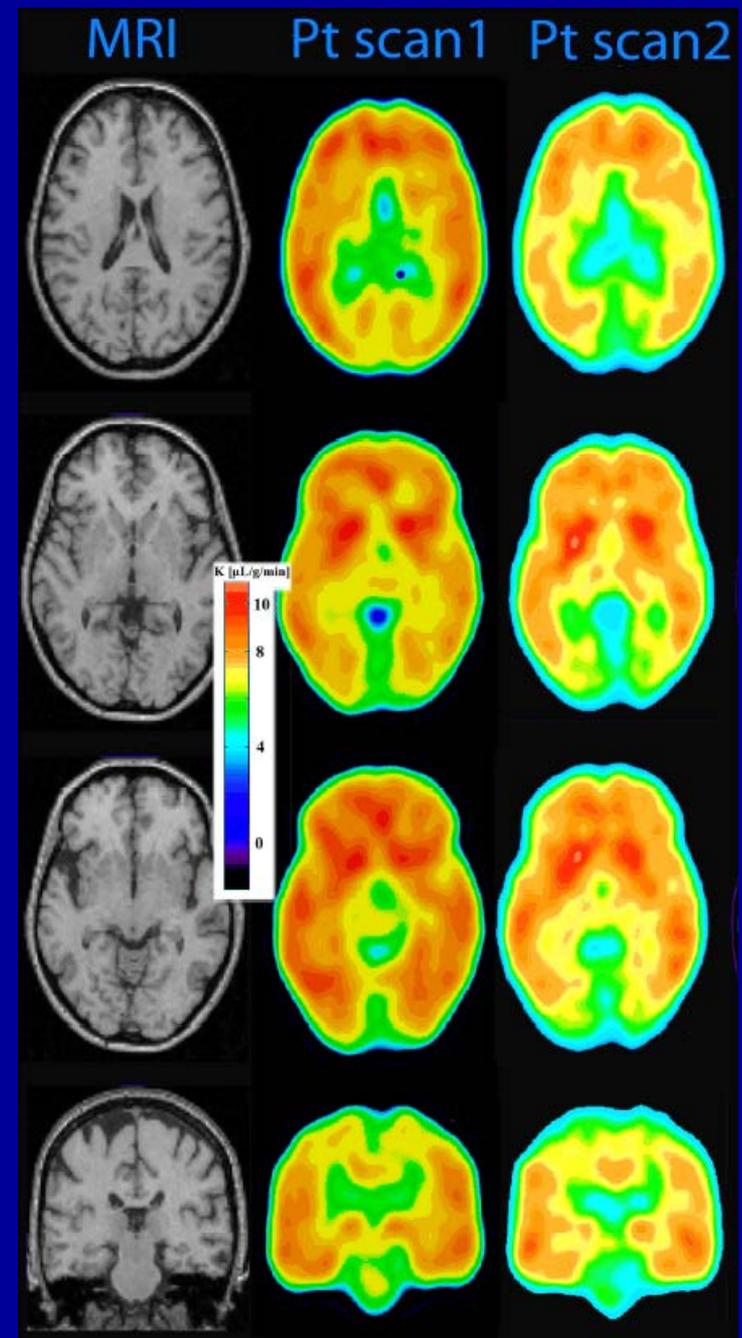
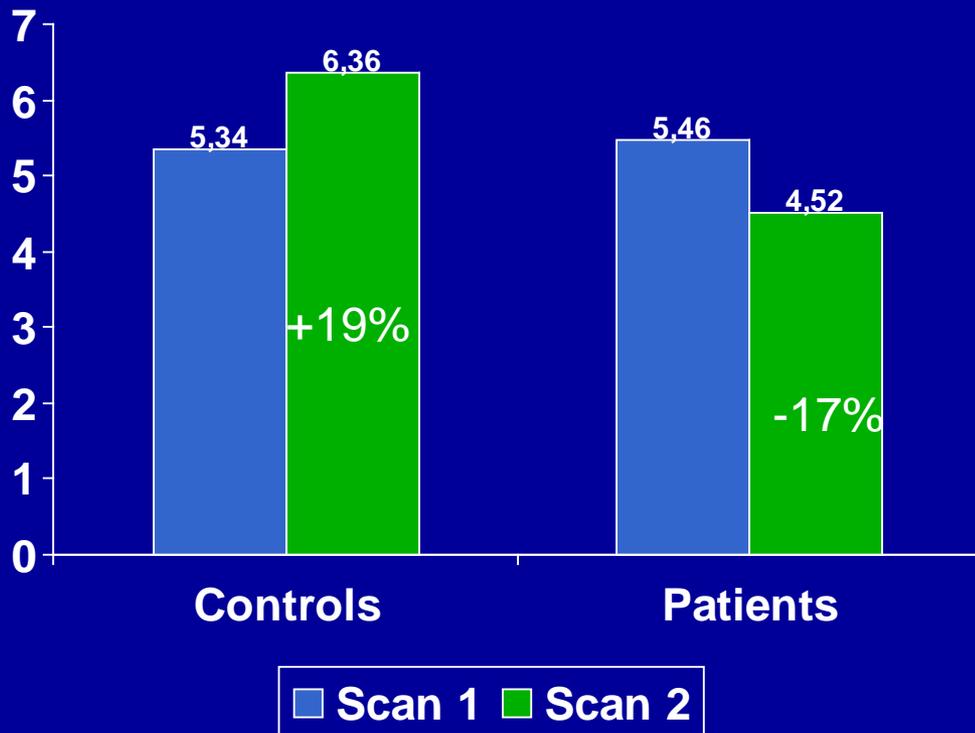


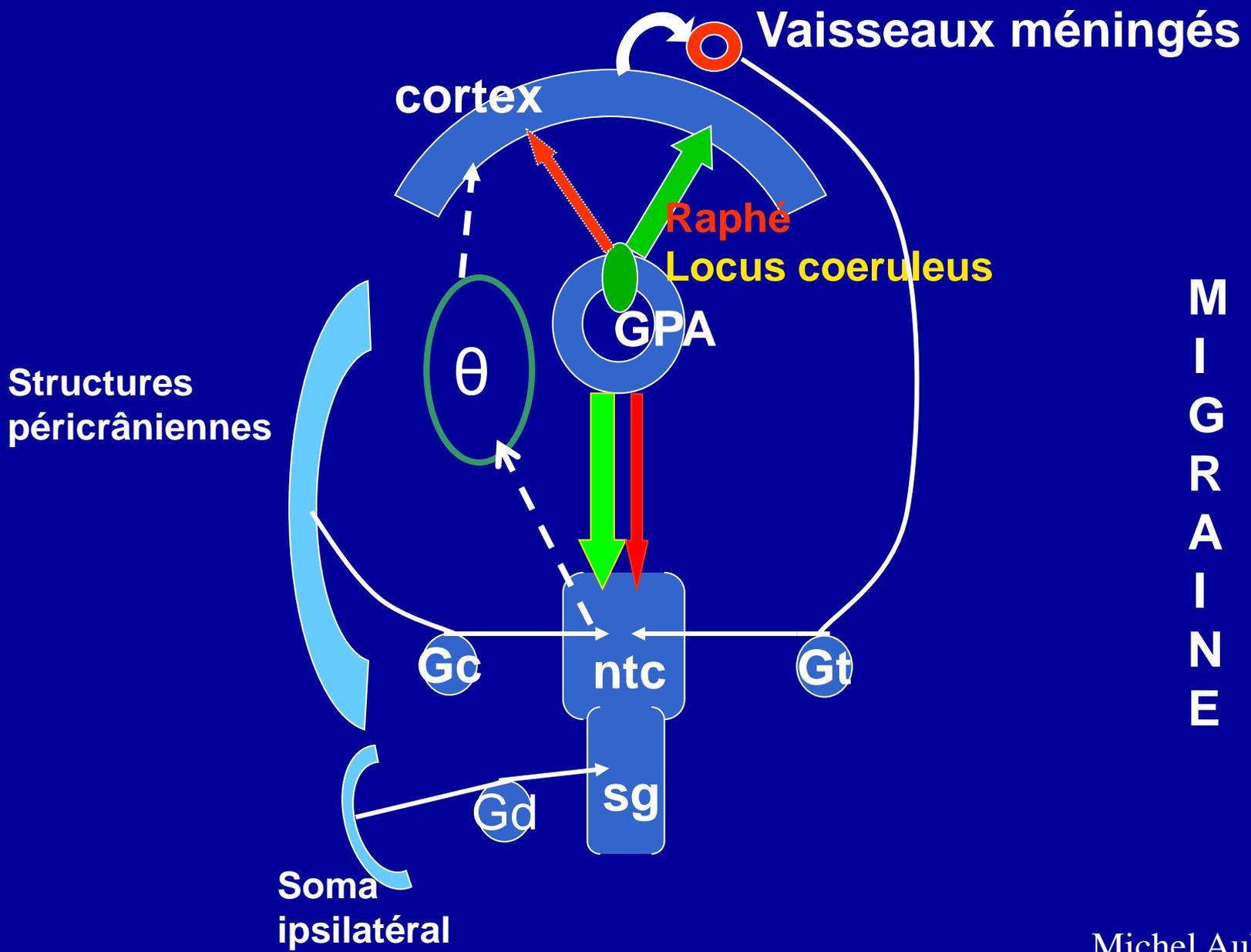
Rates of serotonin synthesis in men and women.

Nishizawa, S. *et al.* Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **94**, 5308–5313 (1997).

Rate of serotonin synthesis inversely modified by a 5HT agonist in the interictal phase of migraine in women

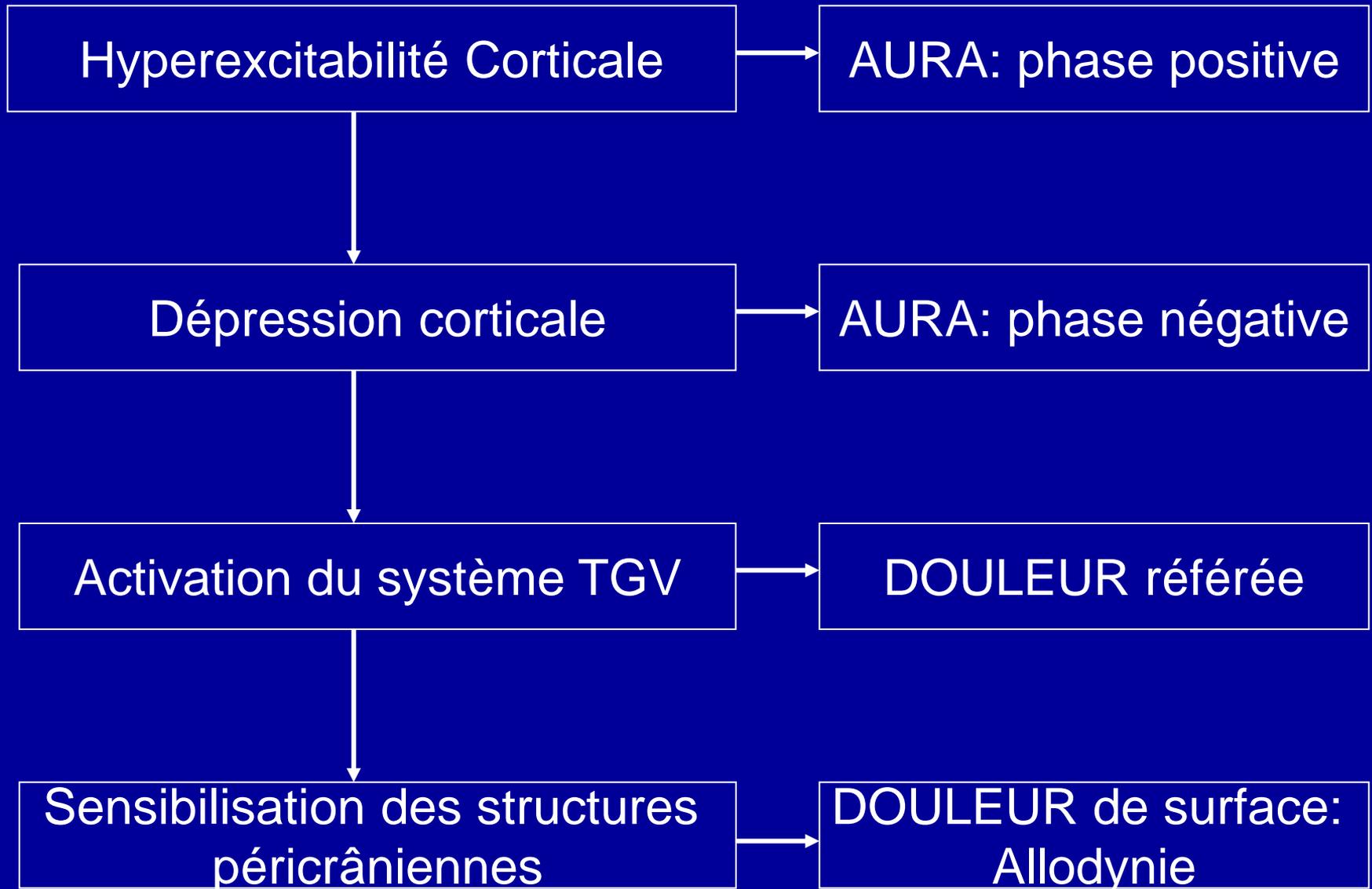
Sakai Y, Diksic M, Aubé M. (in press)





M
I
G
R
A
I
N
E

Migraine Pathogénèse : RÉSUMÉ



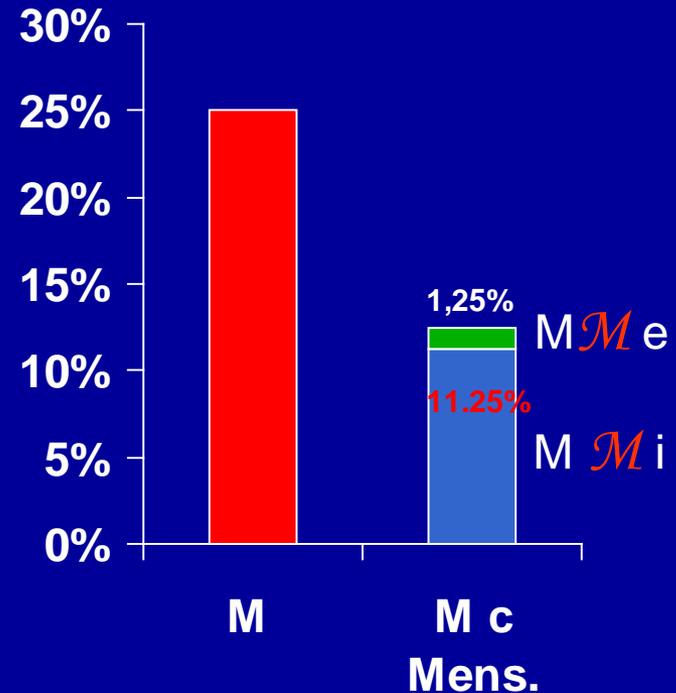
Migraine et estrogènes

Quelques évidences cliniques

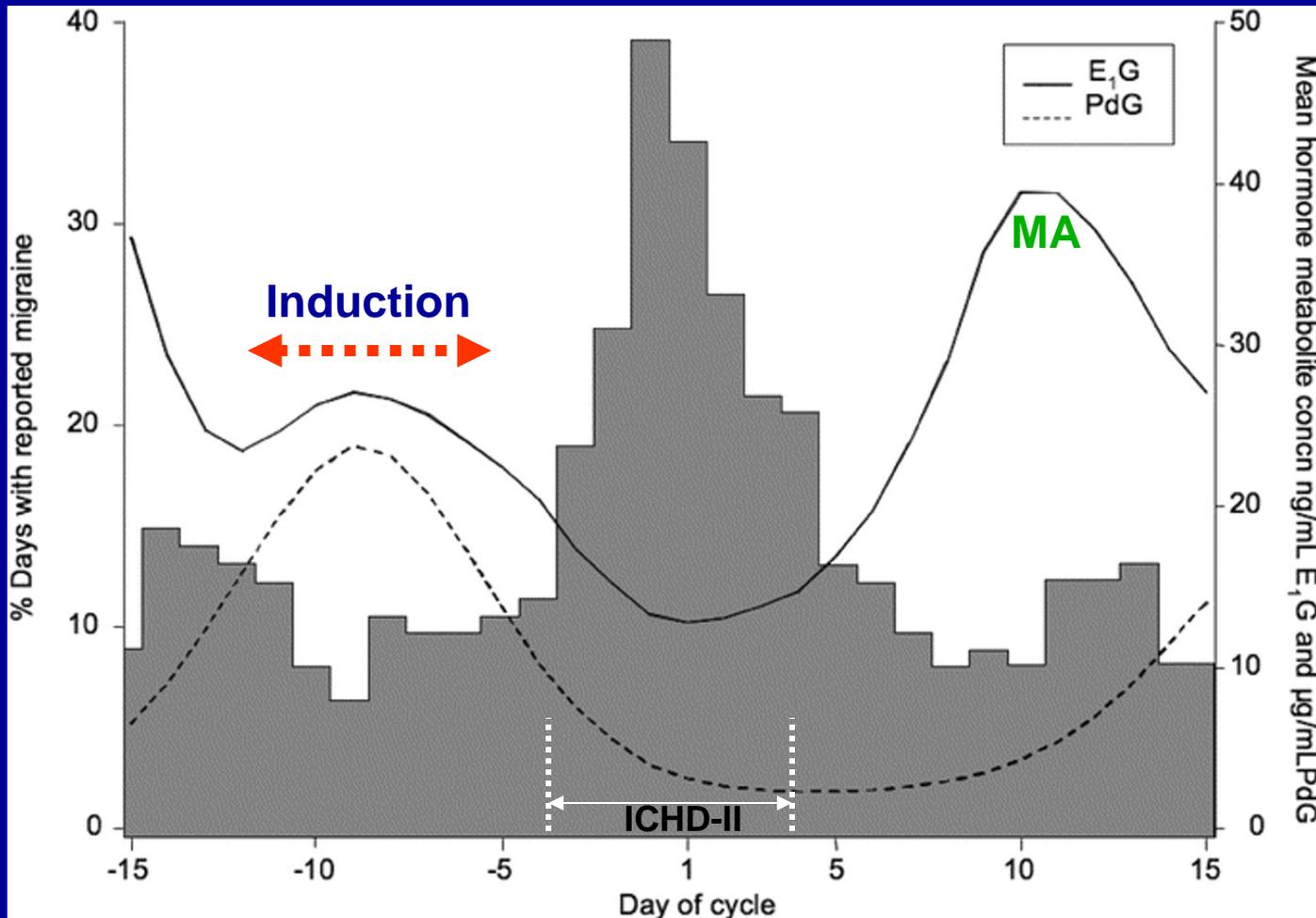
Estrogènes et Migraine: évidences

- Fréquence de la migraine menstruelle: 50% des femmes migraineuses (surtout migraine sans aura)

Migraine chez la femme



Niveaux d'estrogènes et Migraine



Estrogènes et Migraine: évidences

- Effets de :
 - Grossesse: Amélioration surtout aux 2e et 3e trimestre (MO)
 - Apparition de novo: surtout MA
 - Anovulants (effets variables)
 - **Aggravation** : 18-55% surtout lors du retrait mensuel
 - Surtout Migraine avec aura
 - **Aucun changement 30-40%**
 - Amélioration: 5 – 10%
 - **Apparition** de novo de la migraine
 - Surtout Migraine avec aura

Estrogènes et Migraine: évidences

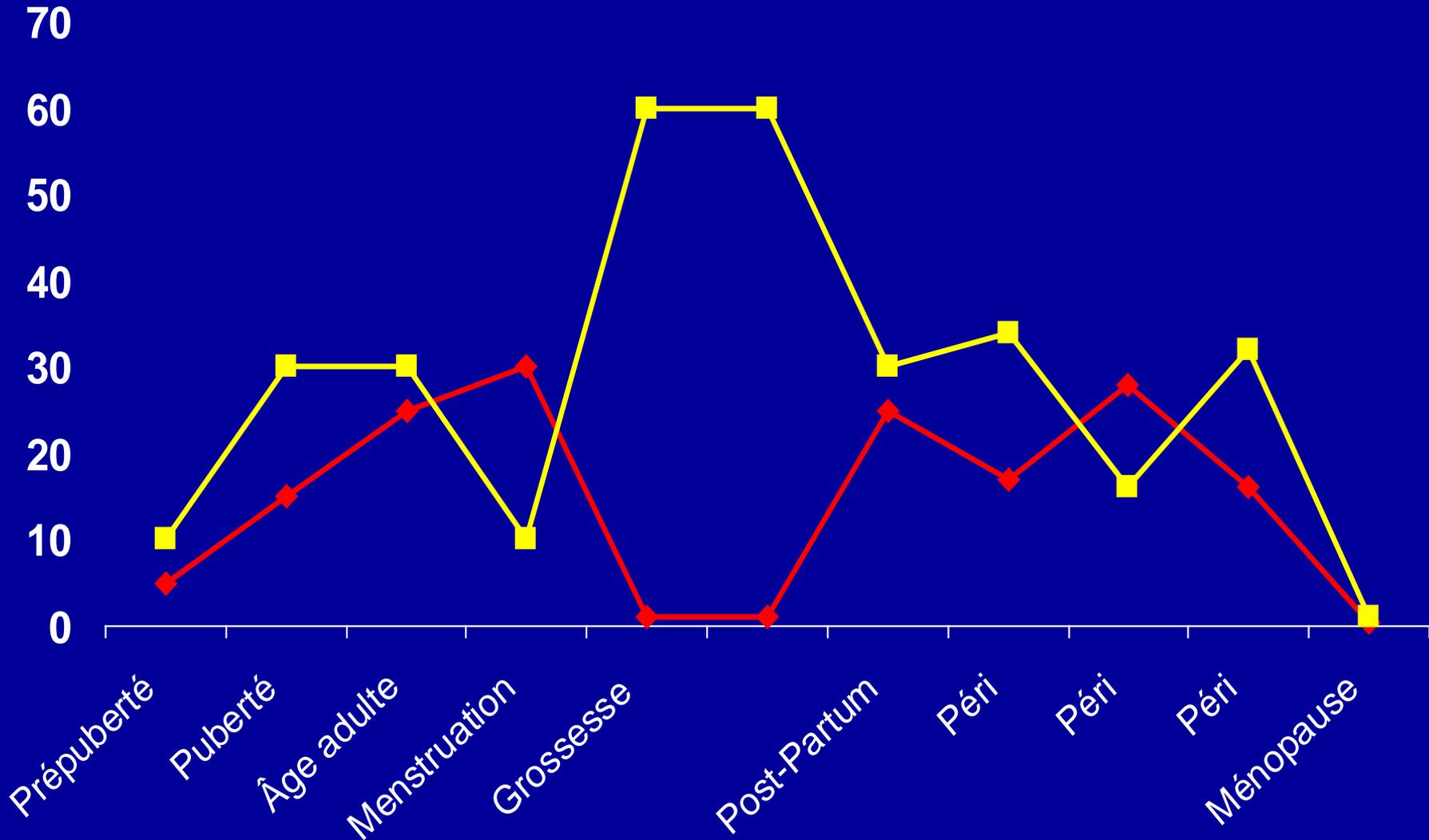
- Ménopause:
 - Péri: question non résolue, impression clinique d'aggravation, peu d'études et résultats conflictuels
 - Ménopause naturelle: amélioration jusqu'à 66%
 - Ménopause chirurgicale: aggravation, non corrigée par HR

Estrogènes et Migraine: évidences

- Hormonothérapie de remplacement: effet variable
 - Amélioration possible en périménopause
 - Aggravation en ménopause surtout MA
 - Considérations thérapeutiques si indication de traitement maintenue

Migraine sans aura/Estrogènes

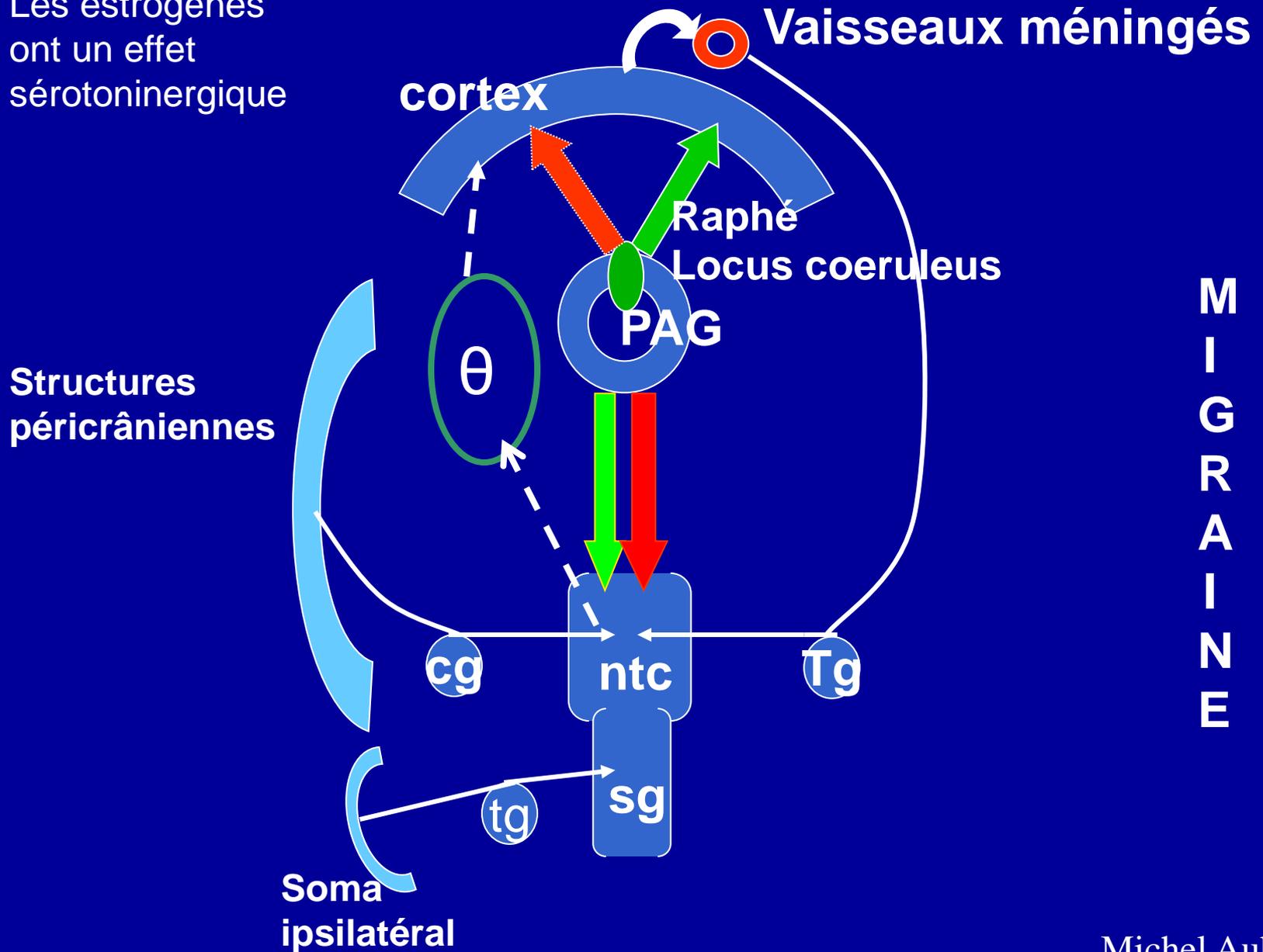
◆ MO ■ Estrogènes



Sommaire

- La présence d'estrogènes augmente la susceptibilité migraineuse
- La chute des estrogènes déclenche MO (induction nécessaire)
- Des taux élevés d'estrogènes atténuent MO mais prédisposent à MA

Les estrogènes ont un effet sérotoninergique





Migraine Menstruelle

Les estrogènes: mécanismes d'action

- Effet sur l'excitation corticale et l'inhibition de la transmission trigéminée
- Effet sur l'activité sérotonergique

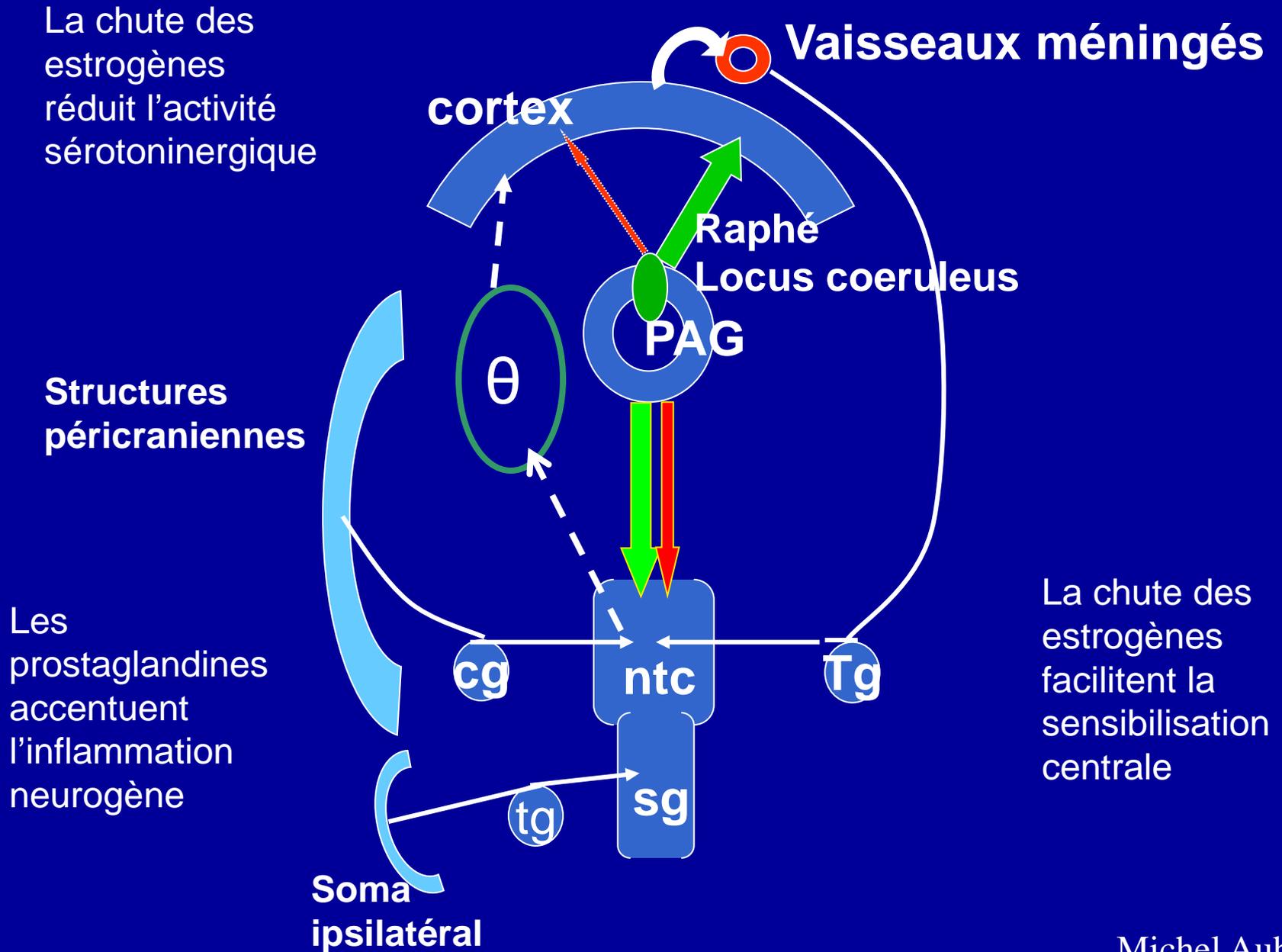


Migraine Menstruelle

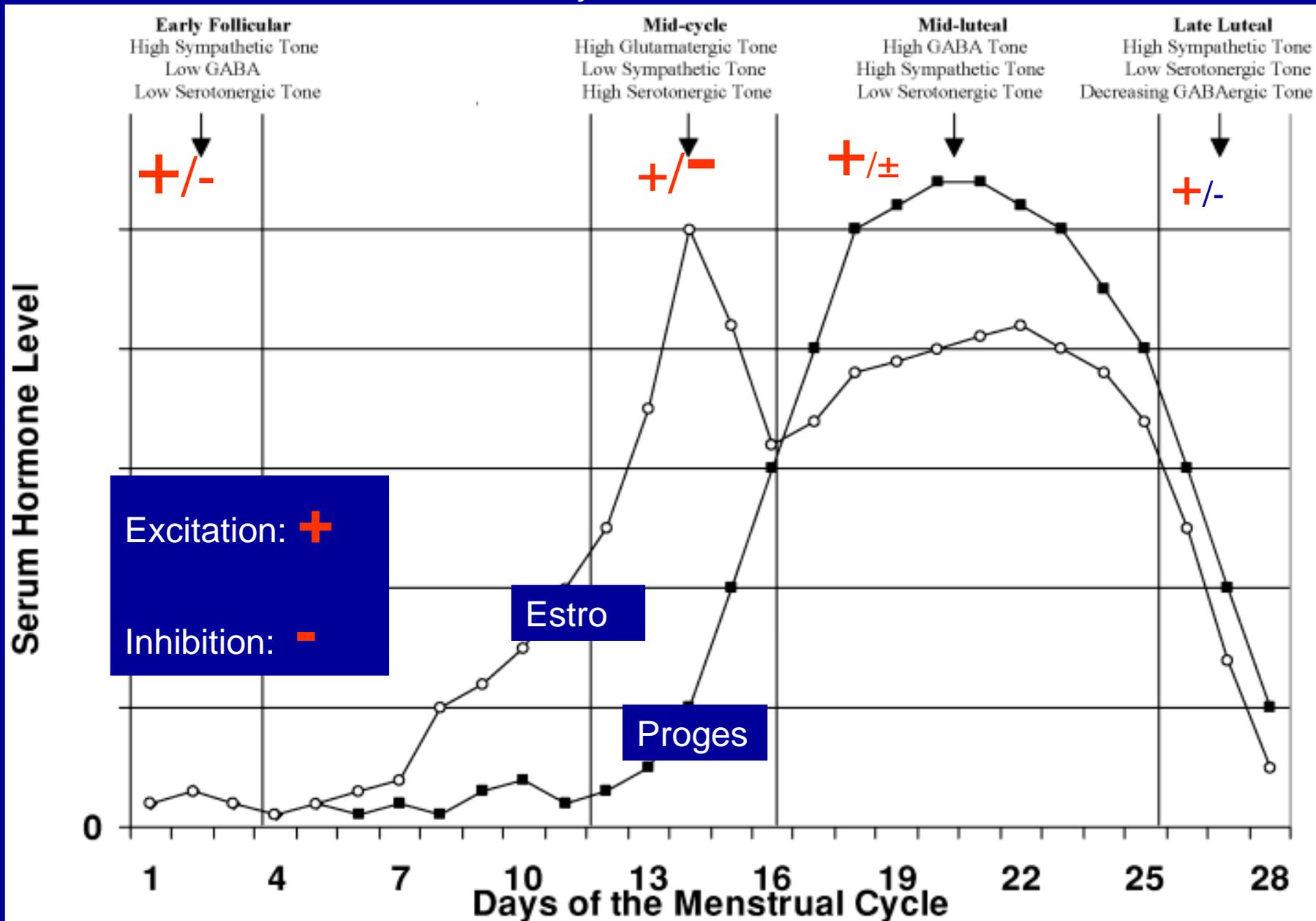
Les estrogènes: mécanismes d'action

- Effet sur l'excitation corticale et l'inhibition de la transmission trigéminée
- Effet sur l'activité sérotonergique

Migraine Menstruelle pathogénèse



Neurotransmission au cours du cycle menstruel



Migraine et AVC

Relation complexe: 4 conditions particulières à considérer

1. Migraine comme cause directe d'AVC (ICHD-II 1.5.4)
 - A. Survient dans un contexte de MA connue avec une aura >60 minutes
 - B. Évidences à l'imagerie d'infarctus cérébral

Migraine et AVC

Relation complexe: 4 conditions particulières à considérer

1. Migraine comme cause directe d'AVC (ICHD-II 1.5.4)

• Notes:

- l'aura se distingue de l'ICT par le caractère progressif, additif et séquentiel des symptômes et leur positivité neurologique; elle n'est PAS d'origine ischémique
- L'aura prolongée peut persister sur plusieurs jours voire devenir continue (aura continua)
- L'allodynie peut mimer des conditions neurologiques d'origine centrale, elle se distingue fort bien par le caractère fluctuant des symptômes associé à une sensibilité des tissus mous

Migraine et AVC

2. Migraine symptomatique de maladie vasculaire
 - a. Migraine pré AVC ou per AVC
 - b. CADASIL
 - c. Maladie mitochondriale (Melas)
 - d. Rétinopathie vasculaire, Raynaud, migraine
 - e. Dissection artérielle (aura de novo)

Migraine et AVC

3. Migraine comme facteur de risque d'AVC

a) Surtout mis en évidence chez la femme en deçà de 45 ans

- MO: OR = 3
- MA: OR = 4-6
- Tabac: OR = 10
- Anovulants: OR = 4-6
- Tabac + Ano + Migraine avec aura: OR = 35
- Pathogénèse inconnue (? Élastase sanguine, PFOs,..)

Migraine et AVC

3. Migraine comme facteur de risque d'AVC

- b) La question des «zones ischémiques silencieuses» à l'IRM en migraine:
 - a) Augmentation de l'incidence des infarctissements cérébelleux en MA à fréquence de plus de 1 attaque/mois
 - b) Augmentation des UBOs de la matière blanche mais non dans les zones périventriculaires (NB: Répétition de CSD peut amener des lésions de la matière blanche)

Migraine et AVC

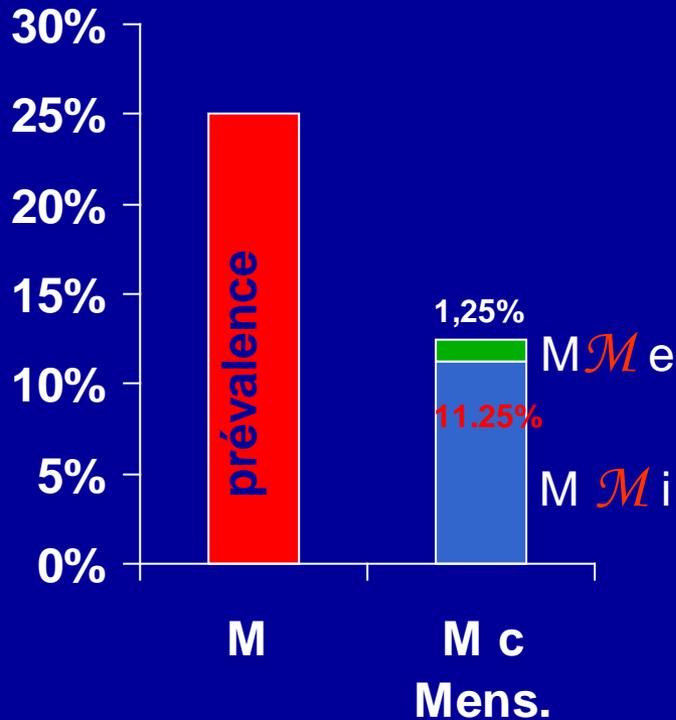
3. Migraine comme facteur de risque d'AVC
 - c) Chez la femme de 45 ans et plus la migraine n'est pas un risque d'AVC mais l'HR le demeure

Migraine menstruelle:

spécificités et
traitement

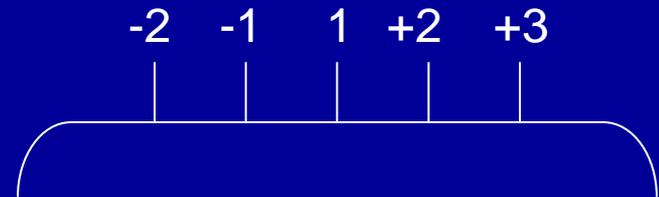
Epidémiologie - Définition

Migraine chez la femme



Migraine Menstruelle ICHD-II (A 1.1.1, A 1.1.2)

M menstruelle exclusive
(MMe) [2/3 des cycles]

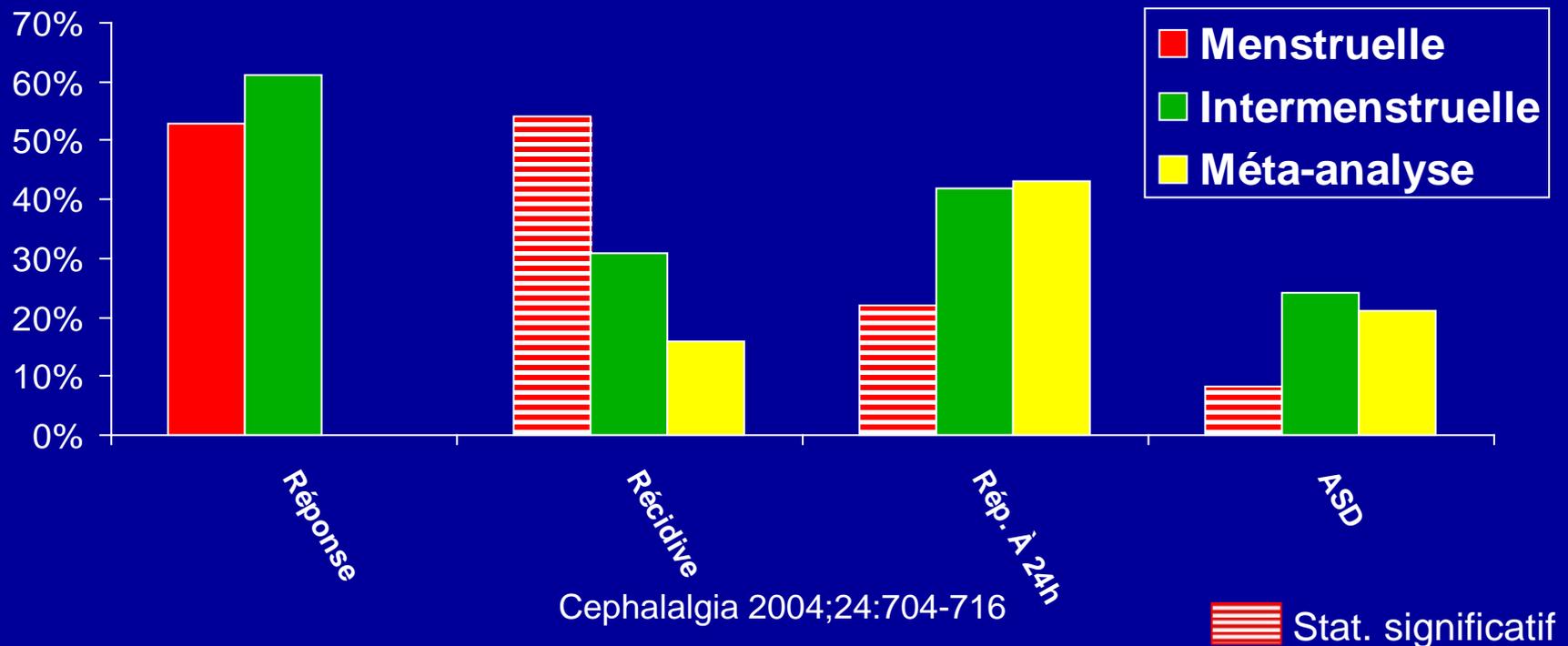


M menstruelle inclusive
(MMi) [2/3 des cycles
et interM]

Migraine Menstruelle: spécificités

- Mal migraineux: ORs 3.5-9.5
- Douleur intense/très intense : ORs 1.23-2.98
- Traitement plus ardu

Traitement



Migraine Menstruelle

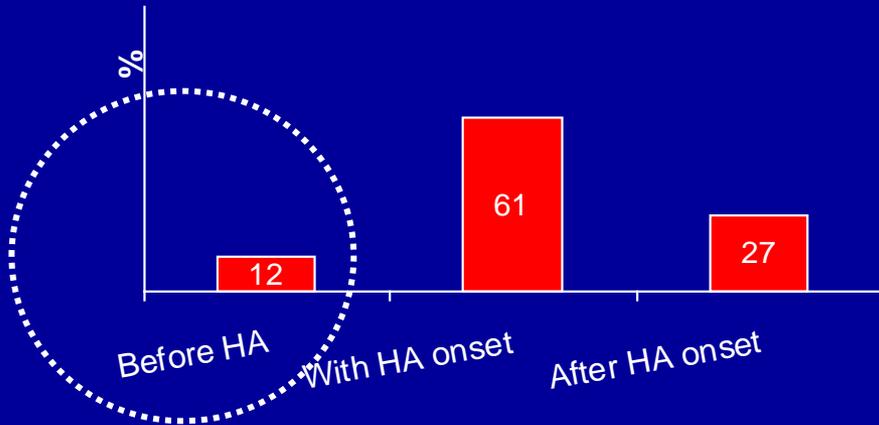
Traitement symptomatique

- Préambule: la migraine menstruelle
 - Est de plus longue durée
 - S'exprime plus souvent avec une douleur intense
 - Est moins sensible au traitement
 - Plus de récurrence
 - Réponse et absence de douleur soutenues inférieures
- Principes de traitement
 - Les mêmes qu'en migraine non menstruelle: traitement précoce et combiné en tenant compte de la structure de l'attaque migraineuse et de la récurrence

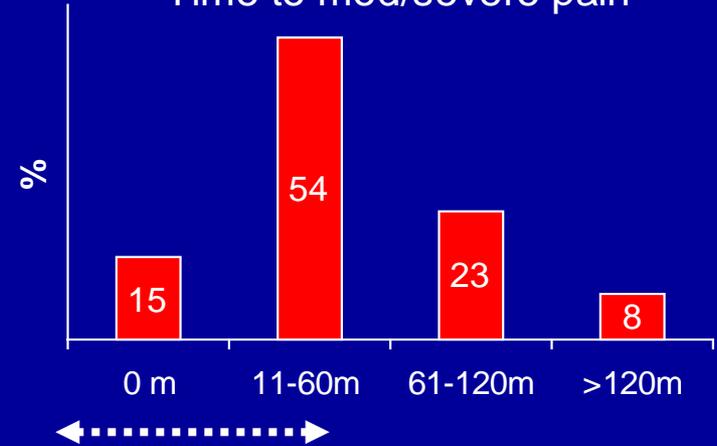
Migraine (MO + MA)



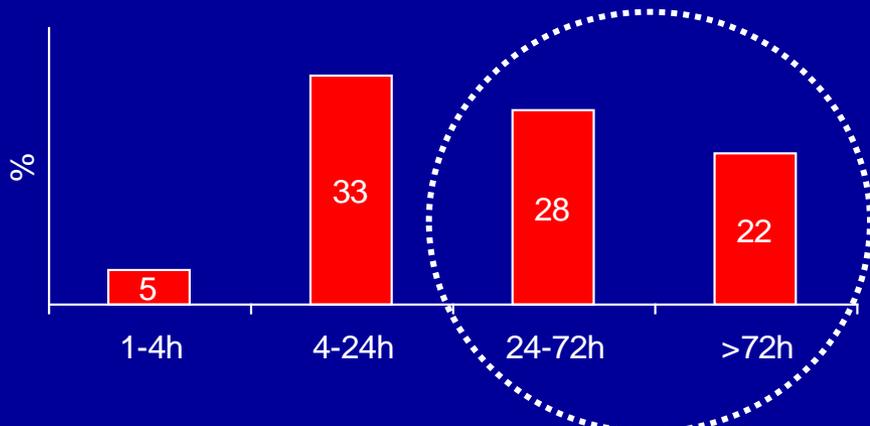
Onset of nausea/onset of head pain



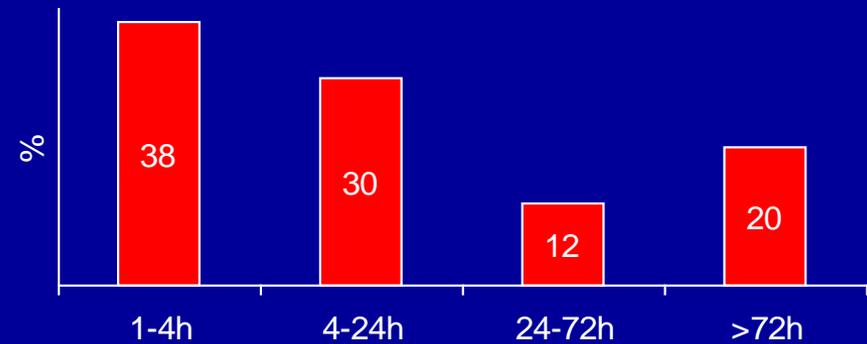
Time to mod/severe pain



Duration of untreated attacks



Abnormal function



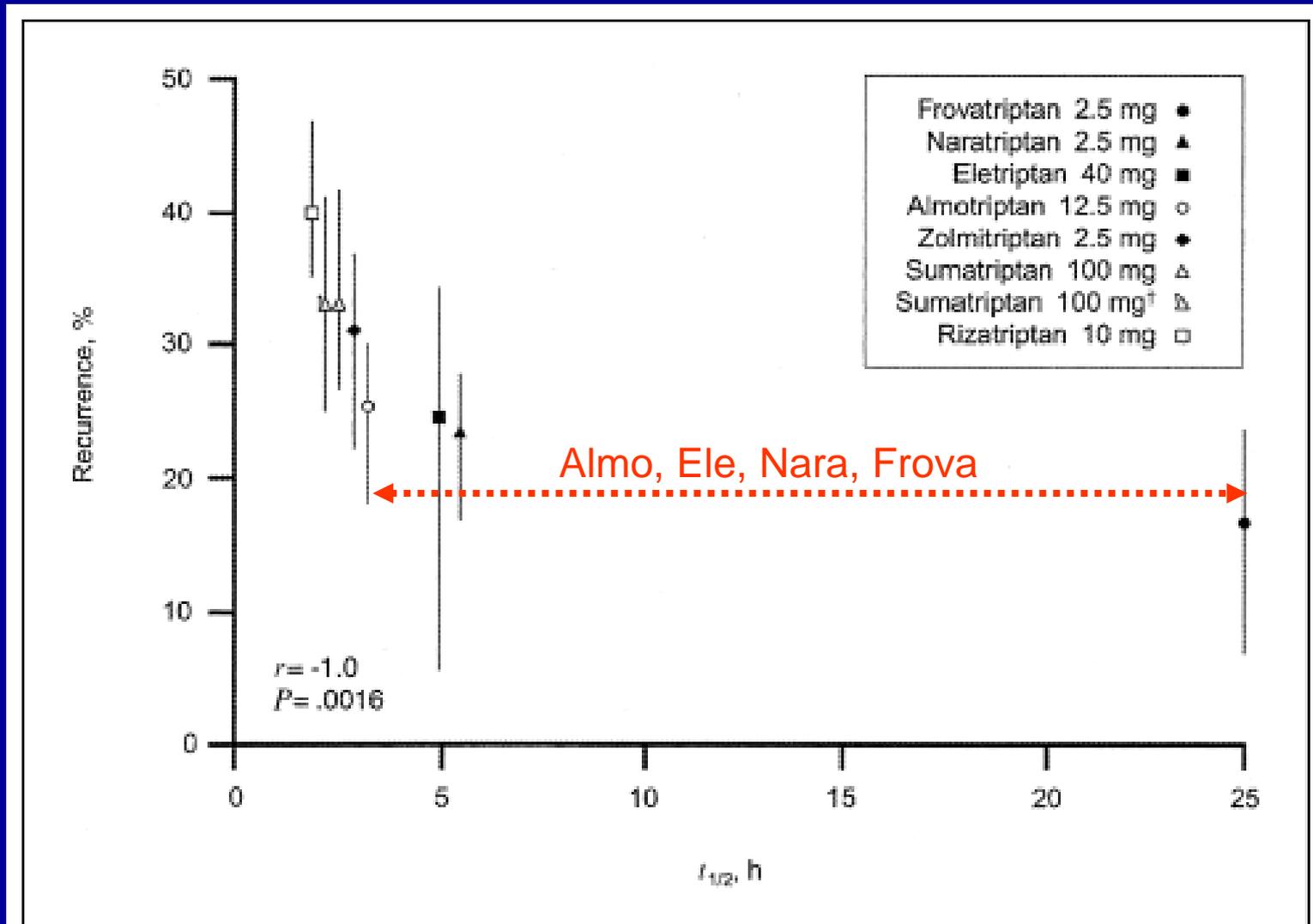
La récurrence

- Son incidence est en fonction de la durée habituelle de l'attaque migraineuse et de la demi-vie du traitement symptomatique
- Stratégies de traitement
 - Traitement précoce
 - Traitement combiné
 - Choisir un triptan à faible incidence de récurrence

Triptans et récurrence

- N'est pas fonction de la réponse initiale
- Elle est fonction des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques du triptan

Récidive et demi-vie



Migraine Menstruelle

Traitement symptomatique

- Protocoles utiles:

- traitement combiné avec 2 triptans (longue et courte demi-vie)

- Prednisone 50-(40)-30-(20)-10

Migraine Menstruelle

Prophylaxie périmentruelle

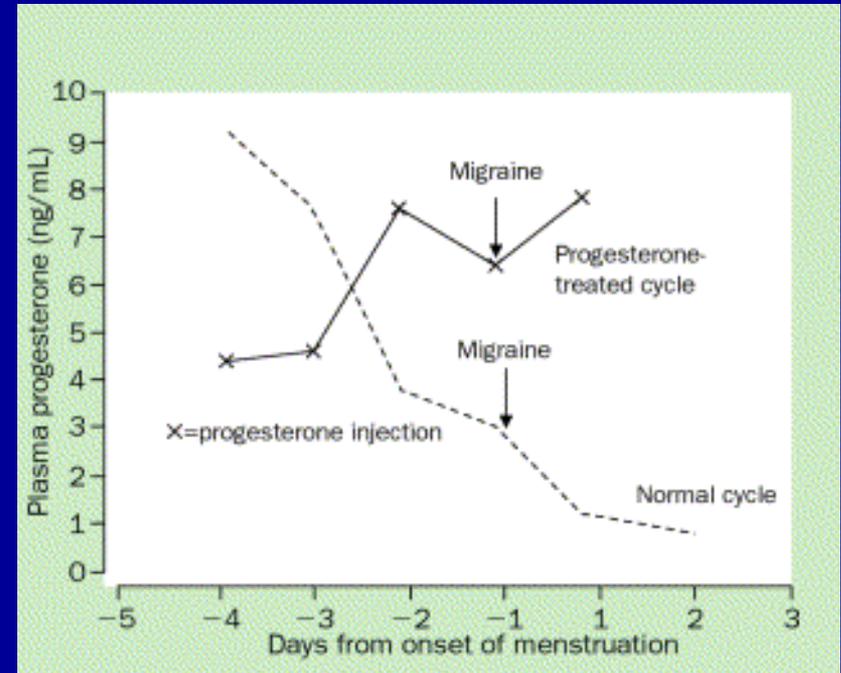
- AINSs:
 - Naproxen 550mg qd = ↓de 30%
 - Ac. Méfénamique 250 mg tid
- Estrogènes:
 - Estradiol gel 1.5g qd, = ↓de 22%
 - Estraderm 100

Parfois migraine retardée

- Triptans périmenstruels jour -3:
- COs en continu

Progestérone et migraine

- L'administration de progestérone lors de sa chute ne prévient pas la migraine
- L'administration continue de progestérone prévient la migraine en supprimant le cycle menstruel



Migraine Menstruelle

Prophylaxie périmentruelle

- AINSs:

- Naproxen 550mg qd = ↓de 30%
- Ac. Méfénamique 250 mg tid

- Estrogènes:

- Estradiol gel 1.5mg qd, = ↓de 22%
- Estraderm 100

Parfois migraine retardée

- **Triptans périmenstruels jour -3:**

- COs en continu

Triptan mini prophylaxis for MAMs

Suma 25 mg tid x 5dys	Open label 126 cycles	52% <i>W no MAMS</i>	Newman Neurology 1998;51:307-309
Naratriptan 1 mg bid x 5dys	DB-PO 206 ITT 4 menstrual periods	MAMs ↓ from 4 to 2*. MA dys ↓ from 7 to 4* 50% w no MAMS	Newman Headache 2001;41:248-56
Naratriptan 1mg bid x 6dys	3 months obs. + 3 months w Rx	PMAMs ↓ from 3.5 to 1.6 (PO) 46% w no MAMS	Moschiano Neurol Sci 2005;26[Suppl 2]:S162-S166
Zolmitriptan 2.5mg bid vs tid vs PO	DB-PO-Paral 244 patients 3 months	Reduction in MAMs PO:38% bid=55%,tid= 59% 34% w no MAMS	Tuchman Headache 2005;45:771-772

*: placebo value

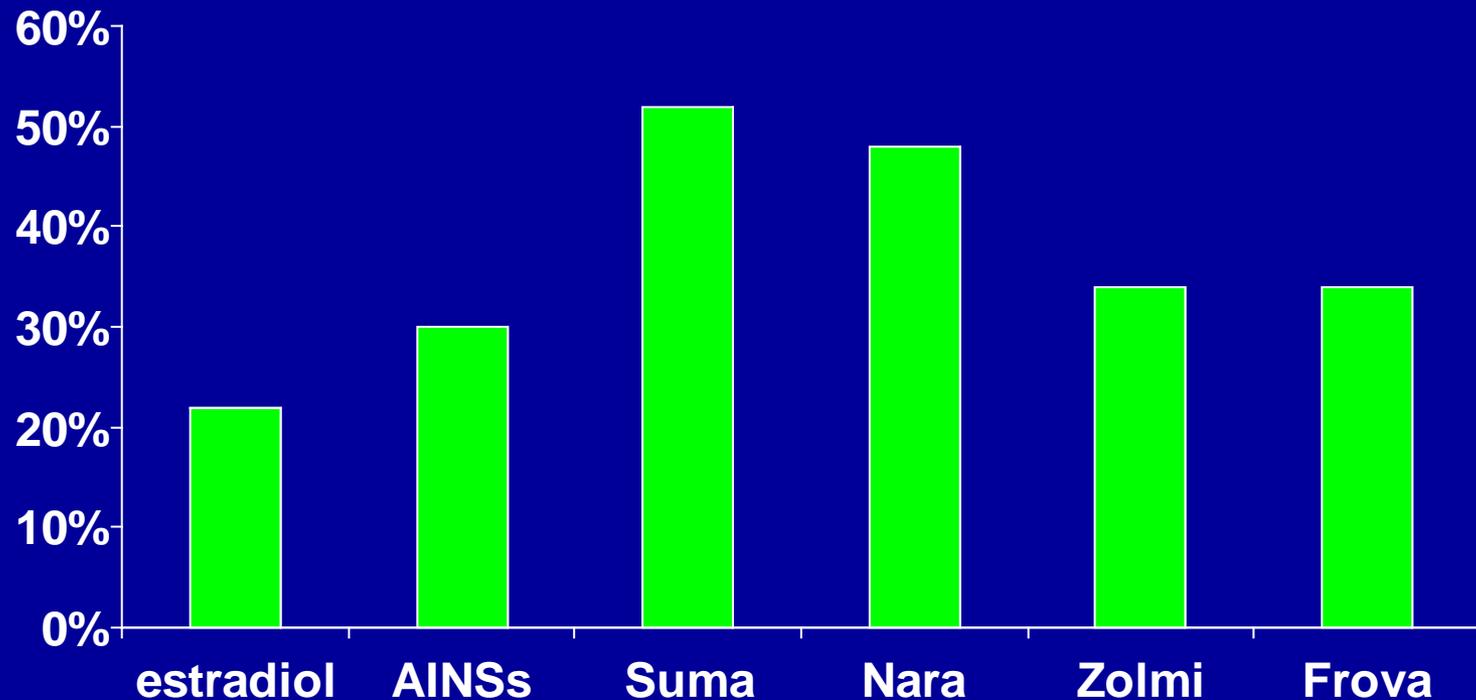
Triptan mini prophylaxis for MAMs

Frovatriptan 2.5mg qd vs 2.5mg bid vs PO X 6 days	DB-PO-Paral 410 patients 3 months	# of HA-free menstrual periods PO: 0.42 qd: 0.69 bid: 0.92 <i>30% w no MAMS</i>	Brandes et al. Cephalalgia (in press)
Frovatriptan 2.5mg qd and bid x6days	DB-PO-CO 546 patients 3 months	MAMs PO:67% qd = 52% bid = 41% <i>38% w no MAMs</i>	Silberstein Neurology 2004;63:261-269

Triptan mini prophylaxis for MAMs

Summary

Absolute reduction in M days or MAMs



Migraine Menstruelle

Prophylaxie périmentruelle

- AINSs:

- Naproxen 550mg qd = ↓de 30%
- Ac. Méfénamique 250 mg tid

- Estrogènes:

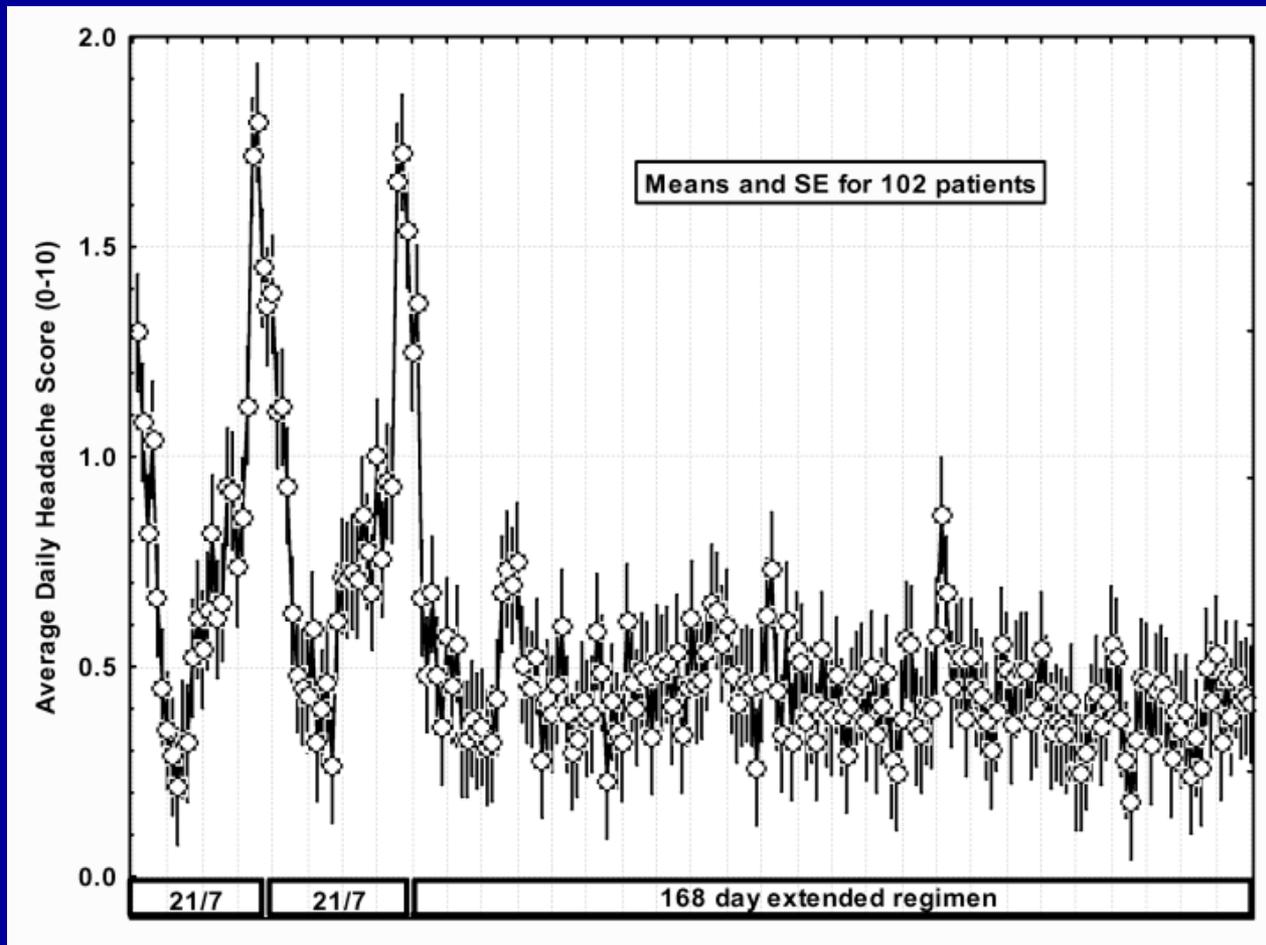
- Estradiol gel 1.5mg qd, = ↓de 22%
- Estraderm 100

Parfois migraine retardée

- Triptans périmenstruels jour -3:

- COs en continu

Headaches and Oral Contraceptives: Impact of Eliminating the Standard 7-Day Placebo Interval



Sommaire

- La présence d'estrogènes augmente la susceptibilité migraineuse
- La chute des estrogènes déclenche MO (induction nécessaire)
- Des taux élevés d'estrogènes atténuent MO mais prédisposent à MA

MO: migraine sans aura MA: migraine avec aura



Merci de votre attention

Michel Aubé md
Université McGill