

Les triptans quel casse-tête!

Kim Messier et Michel Lapierre



Vous voulez prescrire des triptans ? Lisez ce qui suit !

Les triptans, des agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}^{1,2}, représentent une avancée considérable dans la pharmacothérapie de la migraine. Le soulagement de la migraine est attribuable à la normalisation de la dilatation des artères intracrâniennes par vasoconstriction accrue, à l'inhibition neuronale périphérique et à l'inhibition de la transmission à travers les neurones de second ordre du complexe trigéminocervical³. Les triptans sont indiqués comme traitement de première intention chez les patients souffrant de migraine modérée ou grave ou en cas d'inefficacité du traitement de sauvetage ou des médicaments non spécifiques^{2,3}.



Quelques outils pour vous aider à prescrire

Le choix du triptan doit être individualisé en fonction des différentes propriétés pharmacologiques et des modes d'administration existants⁴. Le sumatriptan est celui qui est offert dans le plus grand nombre de formes pharmaceutiques : injection sous-cutanée, intranasale et orale. Le zolmitriptan, quant à lui, est offert en préparation nasale et orale. Enfin, les autres molécules ne sont présentes que sous forme orale¹.

Le sumatriptan est la molécule la plus étudiée. Dans une méta-analyse regroupant des études contrôlées contre placebo³, il s'est révélé supérieur au placebo et a procuré un soulagement des migraines et des symptômes associés chez 69 % des patients après une heure (absence de douleur chez 48 % ou 49 % des sujets).

M^{me} Kim Messier, pharmacienne, exerce à l'UMF-GMF de la Cité de la Santé de Laval et au GMF de Sainte-Dorothée. Le D^r Michel Lapierre, omnipraticien, exerce au sein du GMF Clinique de santé Jacques-Cartier, à Sherbrooke. Il est aussi professeur d'enseignement clinique à l'Université de Sherbrooke.

Il agit plus rapidement lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée et intranasale que lorsqu'il est pris par voie orale³.

Les triptans de deuxième génération semblent dotés d'un meilleur profil pharmacocinétique et pharmacodynamique que le sumatriptan par voie orale. En général, ces agents ont une biodisponibilité élevée lorsqu'ils sont pris par voie orale et une plus longue demi-vie que le sumatriptan, ce qui pourrait théoriquement permettre de réduire les récurrences et d'améliorer la constance de l'effet thérapeutique³.

Le frovatriptan et le naratriptan possèdent la plus longue demi-vie et un début d'action plus lent que les autres³. Ils pourraient donc être plus efficaces chez les patients qui ont des migraines à début lent, mais de longue durée³. Les triptans à action rapide constituent de meilleures options quand la migraine est soudaine. Malgré le fait que l'absorption par voie orale peut être retardée pendant les migraines, la plupart des patients préfèrent les formes orales, principalement en raison de leur commodité et de leur facilité d'emploi³. Par contre, les nausées et les vomissements peuvent parfois en limiter l'usage.

La réponse clinique interindividuelle aux différents triptans peut varier considérablement³ et ne peut être prédite. En cas d'échec d'un triptan, un autre peut apporter un soulagement³. Après avoir trouvé une molécule et une dose efficaces, le médecin devrait commencer les traitements ultérieurs par ce régime³. Les associations d'agents (ex. : AINS + triptan) peuvent également améliorer les taux de réponse et diminuer les récurrences³.

Les résultats d'études contrôlées contre placebo sur les agents de deuxième génération révèlent des taux de réponse comparables deux heures après la prise³. Le naratriptan a le taux de récurrence le moins élevé, probablement en raison de son faible taux de réponse initial par rapport aux autres agents. En outre, son début d'action est le plus lent de tous les triptans⁴.

Tableau I**Les triptans^{1,3}**

Médicaments et coût unitaire	Posologie	Commentaires
Sumatriptan (Imitrex)		
Comprimé (générique), 25 mg*, 50 mg (7,14 \$) ou 100 mg (7,86 \$)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ De 25 mg à 100 mg immédiatement et répéter 2 h après la dose en cas de soulagement insuffisant ☉ Max. : 200 mg/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Le soulagement commence à se faire sentir : <ul style="list-style-type: none"> ☉ de 10 à 15 minutes après l'injection sous-cutanée ; ☉ 15 minutes après la vaporisation intranasale ; ☉ 30 minutes après l'administration par voie orale.
Vaporisateur nasal, 5 mg* et 20 mg (13,66 \$)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ De 5 mg à 20 mg immédiatement et répéter 2 h après la dose en cas de soulagement insuffisant ☉ Max. : 40 mg/24 h 	
Injection (générique), 6 mg/0,5 ml (36,62 \$)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ 6 mg par voie sous-cutanée immédiatement et répéter 1 h après la dose en cas de soulagement insuffisant ☉ Max. : 12 mg/24 h 	
Almotriptan (Axert)		
Comprimé, 6,25 mg (13,01 \$) et 12,5 mg (13,01 \$)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ De 6,25 mg à 12,5 mg immédiatement et répéter 2 h après la dose en cas de soulagement insuffisant ☉ Max. : 25 mg/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Insuffisance hépatique et rénale grave : 6,25 mg/prise ☉ Max. : 12,5 mg/24 h
Élétriptan (Relpax)		
Comprimé, 20 mg (13,20 \$) et 40 mg (13,20 \$)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ De 20 mg à 40 mg immédiatement et répéter 2 h après la dose en cas de soulagement insuffisant (si prise de 20 mg initialement) ☉ Max. : 40 mg/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Contre-indication : atteinte hépatique grave ☉ Chez certains patients atteints d'insuffisance rénale, on a observé une élévation de la pression artérielle. L'administration d'une dose quotidienne de plus de 20 mg exige donc la prudence.
Frovatriptan (Frova)		
Comprimé, 2,5 mg*	<ul style="list-style-type: none"> ☉ 2,5 mg immédiatement et répéter de 4 h à 24 h après la dose en cas de soulagement insuffisant ☉ Max. : 5 mg/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Il n'existe aucune preuve qu'une deuxième dose de frovatriptan est efficace chez les patients qui n'ont pas été soulagés après une première dose du médicament pour la même céphalée. ☉ Contre-indications : insuffisance hépatique grave (Child-Pugh : stade C)

Particularités de la pharmacothérapie

Le *tableau I*^{1,3} résume les caractéristiques pharmacologiques des triptans alors que le *tableau II*³ s'intéresse aux propriétés pharmacocinétiques.

**Les pièges à éviter**

Prescrire des triptans à tous les patients

Les triptans sont contre-indiqués chez les patients

Médicaments et coût unitaire	Posologie	Commentaires
Naratriptan (Amerge)		
Comprimé (générique), 1 mg (7,80 \$) et 2,5 mg (7,39 \$)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ De 1 mg à 2,5 mg immédiatement et répéter 4 h après la dose en cas de soulagement insuffisant ☉ Max. : 5 mg/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Si la première dose ne soulage pas la migraine, le patient ne doit pas prendre d'autres comprimés de naratriptan pour la même crise parce qu'ils n'apporteront probablement pas de bienfaits additionnels. ☉ En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, maximum de 1 mg/prise et de 2 mg/24 h ☉ Contre-indication si la Clcr < 15 ml/min et en cas d'insuffisance hépatique grave (Child-Pugh : stade C)
Rizatriptan (Maxalt)		
Comprimé (générique), 5 mg (7,52 \$) et 10 mg (7,52 \$) et comprimé à dissolution orale (générique) 5 mg (5,15 \$) et 10 mg (5,15 \$)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ De 5 mg à 10 mg immédiatement et répéter 2 h après la dose en cas de soulagement insuffisant ☉ Max. : 20 mg/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Patients recevant du propranolol, sous hémodialyse ou souffrant d'insuffisance hépatique modérée : au plus 5 mg/prise et 10 mg/j ☉ Contre-indication : insuffisance hépatique grave (Child-Pugh : stade C)
Zolmitriptan (Zomig)		
Comprimé et comprimé à dissolution par voie orale (générique), 2,5 mg (4,67 \$)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ De 2,5 mg à 5 mg immédiatement et répéter 2 h après la dose en cas de soulagement insuffisant ☉ Max. : 10 mg/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Insuffisance hépatique modérée ou grave : cas d'élévation importante de la pression artérielle chez certains patients. Il est donc recommandé de prescrire une faible dose du médicament (< 2,5 mg) et de surveiller la pression artérielle. ☉ Patients prenant de la cimétidine ou d'autres inhibiteurs de l'isoenzyme CYP1A2 : au plus 2,5 mg/24 h
Vaporisateur nasal, 2,5 mg* et 5 mg (13,85 \$)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ De 2,5 mg à 5 mg immédiatement et répéter 2 h après la dose en cas de soulagement insuffisant ☉ Max. : 10 mg/24 h 	

Clcr : clairance de la créatinine

*Molécule ou préparation non couverte par la RAMQ.

Les prix entre parenthèses indiquent le coût unitaire remboursé par la RAMQ pour une dose de triptan.

qui ont des antécédents de cardiopathie ischémique (angine, angor de Prinzmetal ou infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral quel que soit le type ou encore qui souffrent d'hypertension non maîtrisée ou de migraine hémiplegique et basilaire^{1,3,4}.

Saviez-vous que...

Les triptans sont associés à un risque de vasospasme coronarien. Il peut donc être prudent d'administrer la première dose du médicament sous surveillance médicale lorsque les patients présentent des facteurs de

Tableau II**Les propriétés pharmacocinétiques des triptans³**

Triptans	Temps pour atteindre la concentration maximale (t_{max})	Demi-vie	Élimination
Almotriptan	1 h – 3 h	3 h – 4 h	MAO-A*, CYP3A4, CYP2D6
Élétriptan	1 h – 1,25 h	5 h	CYP3A4
Frovatriptan	2 h – 4 h	25 h	Sous forme pratiquement inchangée, CYP1A2
Naratriptan	2 h – 3 h	5 h – 6 h	Sous forme pratiquement inchangée, CYP450 (différents cytochromes)
Rizatriptan		2 h – 3 h	MAO-A*
Comprimé	1 h – 1,5 h		
Comprimé à dissolution rapide	1,6 h – 2,5 h		
Sumatriptan		2 h	MAO-A*
Injection sous-cutanée	12 min – 15 min		
Comprimé	2,5 h		
Vaporisation nasale	1 h – 2,5 h		
Zolmitriptan		3 h	CYP1A2, MAO-A*
Comprimé	2 h – 2,5 h		
Comprimé à dissolution rapide	3 h		
Vaporisation nasale	4 h		

* Sous-type A de la monoamine-oxydase

risque cardiovasculaires sans coronaropathie (hommes de plus de 40 ans, femmes ménopausées et diabète de type 2, hypercholestérolémie et hypertension maîtrisées⁴) ou lorsqu'ils sont susceptibles de souffrir d'une coronaropathie non diagnostiquée.



**Je fais une réaction :
est-ce que ce sont mes médicaments ?**

Les effets indésirables des triptans sont fréquents, mais généralement d'intensité légère à modérée et de courte durée. Ils incluent les paresthésies, la fatigue, les vertiges, les bouffées vasomotrices, une sensation de chaleur et de brûlure et la somnolence³. Des effets locaux sont aussi signalés avec les formes administrées par voie sous-cutanée (légères réactions au point d'injection) et intranasale (altération du goût, inconfort nasal). Jusqu'à 15 % des patients prenant un triptan déclarent systématiquement présenter des symptômes d'oppression, de pression, de lourdeur ou de douleur dans la poitrine, le cou ou la gorge³. Le mécanisme en cause est inconnu, mais une douleur d'origine cardiaque semble peu probable³.

Les accidents cardiaques sont rares. Des cas isolés d'infarctus du myocarde et de vasospasme coronarien ont été signalés³. L'ischémie myocardique est peu probable chez les patients sans antécédents cardiaques³.



**Y a-t-il une interaction
avec mes autres médicaments ?**

Les triptans ne doivent pas être pris dans les 24 heures suivant l'utilisation des dérivés de l'ergotamine^{3,4}. En outre, l'administration de sumatriptan, de rizatriptan et de zolmitriptan n'est pas recommandée dans les deux semaines suivant un traitement par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)^{3,4}. L'élétriptan ne doit pas être administré dans les 72 heures suivant la prise d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4. Un traitement concomitant par des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN) peut théoriquement causer un syndrome sérotoninergique, mais la probabilité d'événements indésirables est extrêmement faible^{3,4}. Les risques devraient être soigneusement examinés et faire l'objet d'une discussion avec le patient.



Ce que vous devez retenir...

- Le choix du triptan doit être individualisé en fonction des différentes propriétés pharmacologiques et des modes d'administration existants⁴.
- La réponse au traitement ne peut être prédite. En cas d'échec d'un triptan, un autre peut apporter un soulagement³.

Par ailleurs, la combinaison doit être interrompue si des symptômes sérotoninergiques surviennent.



Et le prix ?

Le coût unitaire d'une dose de triptan, sans les honoraires du pharmacien, est indiqué dans le *tableau I*.



Est-ce sur la liste ?

Tous les triptans sont remboursés par la RAMQ, à l'exception du frovatriptan, du comprimé de 25 mg de sumatriptan et du vaporisateur nasal de sumatriptan (5 mg/vaporisation) et de zolmitriptan (de 2,5 mg/vaporisation).

M^{me} Kim Messier et le D^r Michel Lapierre n'ont déclaré aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

- Association des pharmaciens du Canada. Monographies du sumatriptan (Imitrex), de l'almotriptan (Axert), de l'élétriptan (Relpax), du frovatriptan (Frova), du naratriptan (Amerge), du rizatriptan (Maxalt) et du zolmitriptan (Zomig). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association des pharmaciens du Canada ; 2012 (Date de consultation : octobre 2012).
- Minor DS, Jackson D. Headache Disorders (chapitre 19). Dans : Linn WD, Wofford MR, O'Keefe ME et coll., rédacteurs. *Pharmacotherapy in Primary Care*. Columbus : McGraw-Hill ; 2009. p. 219-32.
- Minor D. Headache disorders (chapitre 70). Dans : Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et coll., rédacteurs. *Pharmacotherapy : A pathophysiologic approach*, 8^e éd. Columbus : McGraw-Hill ; 2011. p. 1061-75.
- Bajwa ZH, Sabahat A. Acute treatment of migraine in adults. *UpToDate* (à jour au 13 juillet 2012). Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : le 3 octobre 2012).

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.

Le Médecin du Québec

Thèmes de formation continue des prochains numéros

- Février 2013**
Les affections de la bouche
- Mars 2013**
Les affections de la main et du poignet
- Avril 2013**
L'insuffisance cardiaque
- Mai 2013**
Les techniques en médecine familiale
- Juin 2013**
Les soins palliatifs
- Juillet 2013**
L'épilepsie et les convulsions
- Août 2013**
Le TDAH à tous les âges
- Septembre 2013**
L'athérosclérose coronarienne

