

# **Rapport du jury de la réunion de consensus «L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la migraine» - 26 novembre 2009**

**Version longue : sur site web de l'INAMI**

**Version courte : Supplément «Folia Pharmacotheapeutica»**

**Volume 37 – Numéro 10 – octobre 2010**

## **ERRATUM**

Dans le chapitre «Traitement de la migraine pendant la grossesse» (rapport du jury : Version courte p. 27, Version longue p. 63) le texte «Les antiémétiques, en particulier le dompéridone, peuvent être utilisés sans problème durant la grossesse et l'allaitement.»

doit être remplacé par :

«Le métoclopramide peut être utilisé comme antiémétique durant la grossesse, le dompéridone sera le premier choix durant l'allaitement»

Bureau de dépôt :  
8400 Oostende Mail  
P209156

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"  
Volume 37 – Numéro 10 – octobre 2010

# **REUNION DE CONSENSUS**

**26 novembre 2009**

## **L'usage efficient des médicaments dans la traitement de la migraine**

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ  
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

## ***Promoteur***

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

*Président* : M. VERMEYLEN

*Vice-président* : G. VERPOOTEN

*Secrétaire* : H. BEYERS

*Membres* : M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, C. LUCET, G. NIESTEN, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

## ***Comité d'organisation***

*Président* : G. VERPOOTEN

*Secrétaire* : H. BEYERS (INAMI)

*Expert* : P. LOUIS

*Représentants Groupe bibliographique* : D. BOUDRY, T. CHRISTIAENS, K. D'HOLLANDER, K. PAEMELEIRE

*Membres CEM* : P. CHEVALIER, F. SUMKAY, O. VAN DE VLOED, J. VOISEY

*INAMI* : A. DE SWAEF

## ***Groupe bibliographique***

vzw Farmaka asbl

## ***Préparation pratique***

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Institut national d'assurance maladie-invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**L'USAGE EFFICIENT DES  
MÉDICAMENTS DANS LE  
TRAITEMENT DE LA MIGRAINE**

**RAPPORT DU JURY**

Bruxelles, le 26 novembre 2009



## I. PRÉFACE

Le jeudi 26 novembre 2009, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur "L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la migraine".

Il appartient au Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la 22<sup>ème</sup>.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature et les textes des experts peuvent être demandés auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail [consensus@inami.fgov.be](mailto:consensus@inami.fgov.be)). Le texte complet peut être consulté également sur le site Internet de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be) : «Médicaments et autres...» – «infos scientifiques» - «Réunions de consensus»).

## II. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT	Accident ischémique transitoire
AVC	Accident vasculaire cérébral
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineuse
MC	Migraine cataméniale
µg	Microgramme
Mg	Milligramme
MHF	Migraines hémiplegiques familiales
MM	Migraine menstruelle
mmol	Millimole
MNM	Migraine non menstruelle
Pg	Picogramme
PO	Per os
SC	Sous-cutanée
TSH	Thérapie de substitution hormonale



### III. COMPOSITION DU JURY

#### *Représentants des médecins*

Georges Bauherz (spécialiste)  
Arnaud Fumal (spécialiste)  
Luc Herroelen (spécialiste)  
Michel Vanhalewyn (médecin généraliste) Vice-président  
Esther van Leeuwen (médecin généraliste)  
Michel Van Zandijcke (spécialiste) Président

#### *Représentants des organismes assureurs*

Patrik Baeyens  
Luc Hutsebaut

#### *Représentants des pharmaciens*

Michel Evrard  
Chantal Leirs

#### *Représentant des paramédicaux*

Tinne Dilles  
Micheline Gobert

#### *Représentant du public*

Françoise Brassine-Lefebvre

#### *Secrétariat durant les réunions du jury*

Herman Beyers (INAMI)

## IV. INTRODUCTION

La migraine est une affection neurovasculaire. Une meilleure connaissance des aspects cliniques de la migraine, les études épidémiologiques et les recherches sur la physiopathologie de la migraine ont ouvert de nouvelles perspectives. Grâce à une meilleure compréhension de la crise migraineuse, au fil des années, des traitements plus performants ont pu être développés.

Le diagnostic de la migraine est purement clinique et se fonde sur les critères établis en 1988 par la International Headache Society (IHS) et qui ont fait l'objet d'une révision approfondie en 2004. Cette classification, "The International Classification of Headache Disorders - 2nd edition (ICHD-II)"<sup>1</sup>, est non seulement valable pour les études cliniques mais également pour toutes les publications relatives à la migraine et aux céphalées. En avril 2006, une adaptation importante a été introduite à propos de la migraine et des céphalées chroniques dues à l'abus de médicaments.

Le diagnostic de la migraine est posé sur la base de symptômes typiques. Il est essentiel de procéder à une anamnèse approfondie et un examen du patient afin d'exclure des formes secondaires de céphalée. Les signaux d'alerte permettant d'identifier une telle forme de céphalée sont :

*Signaux d'alerte (Domus Medica)*

### Recommandation

Le médecin traitant a lieu de s'inquiéter face aux signaux d'alerte suivants (liste non limitative):

- Céphalées apparues pour la première fois après 50 ans (elle peut, notamment, permettre d'identifier une tumeur cérébrale ou une artérite temporale (maladie de Horton);
- Céphalées apparues pour la première fois durant la grossesse (elle peut, notamment, faire penser à une prééclampsie);
- Un sujet âgé souffrant d'une douleur temporale (elle peut, notamment, faire poser le diagnostic d'artérite temporale (maladie de Horton)) ;
- Une intensification de la douleur après un accident (elle peut, notamment, orienter vers un hématome subdural/épidural) ;
- Des violentes céphalées associées à une tension artérielle très élevée (elle peut, notamment, orienter vers une hypertension maligne) ;
- Une douleur très vive d'apparition aiguë (elle peut, notamment, laisser suspecter une méningite, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une hémorragie subarachnoïdale);

<sup>1</sup> The International classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> ed. Cephalalgia 2004;24 (suppl 1):1-232

- Des céphalées associées à de la fièvre et à une perte de lucidité ou une raideur dans la nuque (peuvent, notamment, orienter vers une méningite);
- Des anomalies neurologiques focales (elles peuvent, notamment, laisser suspecter une tumeur cérébrale);
- Des vomissements matinaux ; vomissements non associés aux céphalées (ils peuvent, notamment, laisser suspecter une tumeur cérébrale);
- Des changements de la personnalité/une régression des performances professionnelles (elles peuvent, notamment, orienter vers une tumeur cérébrale) ;
- Des céphalées avec aura atypique durant plus d'une heure et accompagnée d'une faiblesse au niveau moteur (elle peut, notamment, orienter vers un accident ischémique transitoire (AIT)/une thrombose) ;
- Une aura sans céphalées et sans antécédent d'aura avec céphalées (elle peut, notamment, faire penser à un AIT/une thrombose) ;
- Une aura qui survient pour la première fois chez des patientes qui viennent d'entamer une contraception orale ;
- Des céphalées progressives s'aggravant au fil des semaines (peuvent, notamment, orienter vers une lésion intracrânienne progressive, une tumeur cérébrale) ;
- Des céphalées qui s'intensifient en cas de changement de position (peuvent, notamment, orienter vers une tumeur cérébrale);
- Des céphalées chez un patient ayant des antécédents de cancer, de VIH, d'immunodéficience.

En présence de signaux d'alerte de céphalée secondaire, toujours référer le patient vers le neurologue.

La migraine chez l'enfant est différente de la migraine chez l'adulte en ce sens que la crise est nettement plus courte (un minimum une heure) et que la douleur est bilatérale.

Les crises migraineuses peuvent survenir de manière spontanée, mais elles sont souvent également provoquées par des facteurs de déclenchement spécifiques. Le stress, les émotions, la détente après un stress, un déficit de et/ou un excès de sommeil, des troubles du rythme circadien, des faux pas alimentaires, les nitrates, les inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase, la période prémenstruelle et menstruelle chez la femme constituent des facteurs de déclenchement classiques. De même, la lumière intense, un bruit violent et des odeurs fortes peuvent aussi déclencher une migraine.

Tant les études cliniques que les études de population ont montré que les migraineux souffrent de davantage de pathologies que les autres personnes du même âge et du même sexe. En premier lieu, les syndromes psychiatriques sont plus fréquents. Ensuite, on observe également une augmentation des autres syndromes neurologiques, des maladies cardiovasculaires et d'autres syndromes douloureux.

La physiopathologie du migraineux est caractérisée par l'activation répétée du système trigéminovasculaire en l'absence de facteurs déclenchants précis ou par des stimuli anodins. Cette «hypersensibilité» est déterminée par ce que l'on peut appeler le «seuil migraineux». Celui-ci est déterminé par le génotype, mais modulé par une série de facteurs exo- et endogènes. Les migraines hémiplésiques familiales (MHF), très rares, sont monogéniques. En revanche, les formes communes de migraine avec et sans aura sont des maladies polygéniques où plusieurs gènes de susceptibilité interagissent avec des facteurs exogènes et endogènes. Si l'on ignore encore quelle est la «mécanique intime» de la survenue des crises migraineuses, on sait en revanche que les trois facteurs qui les déclenchent le plus fréquemment sont la chute du taux plasmatique des œstrogènes à la fin de la phase lutéale et à la phase menstruelle, l'alcool et le stress (plus exactement la période qui y fait suite).

Le pronostic de la migraine épisodique a fait l'objet d'un suivi dans l'étude AMPP. Il en ressort qu'après un an, chez 3% des patients souffrant de migraine épisodique, celle-ci évolue en céphalées chroniques quotidiennes présentant toujours des caractéristiques de migraine. Chez 6% des patients, on observe une élévation de la fréquence des crises de migraine qui de basse, devient élevée. Ce qui signifie une progression qui passe de moins de 8 journées de céphalées par mois à 10-14. Quelques 10% des patients avaient connu une année sans crise et la grande majorité des patients (81%) avaient conservé après un an le même schéma de migraine épisodique.

Le traitement de la migraine est double. D'une part, il convient de soulager la crise migraineuse aiguë et, d'autre part, en cas d'accès de migraine fréquents, on peut instaurer un traitement prophylactique.

Plusieurs études randomisées de grande envergure contrôlées par placebo ont été réalisées dans le but d'identifier les meilleures médications pour le traitement aigu de la migraine. La plupart de ces études ont évalué l'efficacité du traitement sur la base des événements-cibles suivants:

- Disparition de la douleur après deux heures,
- Amélioration des céphalées de « modérées à sévères » à « légères ou absentes » après deux heures,
- Pas de récurrence des céphalées et pas de poursuite du traitement médicamenteux dans les 24 heures qui suivent un traitement couronné de succès.

L'instauration d'un traitement prophylactique doit être débattue avec le patient. Les principaux critères à prendre en considération sont : la fréquence des crises migraineuses (au minimum trois par mois) ou l'impact fonctionnel de ces crises. Il convient également de tenir compte des desideratas du patient : il arrive qu'une fréquence d'une à deux crises mensuelles ait de telles retombées sur la qualité de vie que le patient soit amené à prendre un traitement prophylactique tous les jours. De même, les patients présentant un risque d'abus d'analgésiques sont à considérer comme de bons candidats pour un traitement prophylactique. Ces recommandations ne se fondent pas sur des preuves mais sur un consensus des experts.

Par ailleurs, il importe de fixer avec le patient un objectif réaliste du traitement prophylactique. Dans la littérature scientifique, un médicament prophylactique est considéré comme efficace s'il induit une diminution de la fréquence des crises d'au moins 50% en trois mois. Cet objectif est atteint chez 60% des patients. De ce pourcentage, on peut considérer que le patient n'imagine pas qu'il sera totalement épargné par les crises. Toutefois, si un médicament prophylactique semble inefficace chez un patient, cela ne signifie pas que tous les médicaments prophylactiques vont échouer chez ce dernier. Il arrive qu'il faille essayer plusieurs médicaments l'un après l'autre avant de trouver le traitement de fond efficace pour un patient donné.

L'administration d'un traitement prophylactique doit respecter certains principes. La posologie initiale doit être faible, l'augmentation de la dose doit se faire petit à petit dans le but de limiter les effets indésirables potentiels. De nombreux médicaments prophylactiques peuvent provoquer des vertiges et de la fatigue. La recommandation préconise dès lors de les prendre le soir. Pour encourager l'observance thérapeutique, il est également utile de porter à la connaissance du patient les effets secondaires possibles des médicaments qui lui sont administrés. Il est notamment opportun de souligner que ces médicaments sont fiables à long terme et n'entraînent aucune tolérance ni dépendance. On ne peut juger de l'effet thérapeutique du traitement prophylactique qu'après trois mois. Autrement dit, la seule raison d'arrêter un tel traitement avant trois mois est l'apparition d'effets secondaires désagréables. En principe un traitement de fond efficace doit se poursuivre pendant au minimum six mois. Dans la pratique, on attend souvent un an avant de tenter de réduire progressivement le traitement jusqu'à le supprimer.

## V. CONCLUSIONS

Le jury s'est concerté après avoir étudié la revue de la littérature et écouté les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 26 novembre 2009 et est parvenu aux conclusions suivantes.

### 1. QUEL TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION EST EFFICACE EN CAS DE CRISE DE MIGRAINE ?

#### Quels médicaments ou associations médicamenteuses peut-on utiliser ?

#### Quels médicaments peuvent être utilisés pour le traitement d'une crise migraineuse aiguë ?

Plusieurs études randomisées de grande envergure contrôlées par placebo ont été réalisées dans le but d'identifier le traitement optimal de la crise migraineuse aiguë en ambulatoire.

A cette fin, différentes médications ont été étudiées, comparées à un placebo et entre elles. Diverses associations médicamenteuses ont également été étudiées de très près. Seules les médications qui sont disponibles en Belgique ont été incluses.

#### Quelle stratégie thérapeutique donne le meilleur résultat ?

Une étude ouverte et randomisée de grande envergure, dans le cadre de laquelle les patients souffrant d'une migraine diagnostiquée ont été répartis en groupes en fonction de la sévérité de leurs crises migraineuses, montre que ce sont les traitements par paliers qui donnent les meilleurs résultats dans le traitement de la migraine.

Dans la méthode par paliers, le traitement est différencié entre, d'une part, les crises légères à modérées et, d'autre part, les crises migraineuses sévères.

*Schéma thérapeutique avec la méthode des soins stratifiés:*

<b>PALIER</b>	<b>MEDICAMENTS</b>
1 <sup>e</sup> palier: crise légère à modérée	Paracétamol, aspirine, ibuprofène, diclofénac (potassique), naproxène (sodique) Si nécessaire, associé à un antiémétique
2 <sup>e</sup> palier: crise sévère	Triptan Si nécessaire, associé à un antiémétique

### **Quel traitement administrer dans la crise migraineuse légère à modérée ?**

En première intention, on opte pour un analgésique simple, soit un AINS ou du paracétamol. Le choix est fonction du profil de chaque patient. A cet égard, on tient compte des effets secondaires gastro-intestinaux des AINS.

Dans le groupe des AINS, les preuves sont les plus abondantes en ce qui concerne l'utilisation de l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et le diclofénac. Pour le naproxène, on dispose d'un peu moins de preuves. Le choix de diclofénac potassique et de naproxène sodique est motivé par leur profil d'action légèrement plus rapide.

Une préparation ne contenant qu'un seul principe actif recueille la préférence par rapport à une préparation combinée. Une consommation abusive des préparations combinées augmente le risque de céphalées induites par abus de médicaments.

Dans le choix d'une médication, on propose toujours de traiter trois crises. En effet, il se peut que la première crise migraineuse ne réagisse pas à l'antalgique administré alors que la deuxième y réagira. Si aucun effet n'est observé dans les trois crises migraineuses successives (l'effet étant défini comme 'disparition totale de la céphalée dans les deux heures qui suivent la prise'), on passe au palier suivant.

Si l'AINS ou le paracétamol n'est pas suffisamment actif ou n'agit pas assez longtemps, on passe au palier suivant.

### **Quel traitement administrer en cas de crise sévère ?**

Chez les patients migraineux qui n'ont pas pu être soulagés par une médication du premier palier, il est conseillé d'initier un traitement avec des triptans associés ou non avec des antiémétiques. Ce sujet est traité au chapitre suivant.

#### **Traitement avec des antiémétiques**

Le jury recommande le recours aux antiémétiques en tant que traitement adjuvant en cas de nausées et de vomissements lors d'une crise migraineuse. A cet égard, domperidone 20 mg et métoclopramide 10 mg se valent. Il est préférable de prendre l'antiémétique dix à quinze minutes avant la prise de l'analgésique.

#### **Traitement avec les dérivés de l'ergotamine**

On dispose de très peu de preuves à propos des dérivés de l'ergot de seigle; compte tenu de leurs effets secondaires sérieux, ces produits ne sont pas recommandés en tant que premier traitement.

Seuls les patients traités de manière adéquate avec des dérivés de l'ergot de seigle devraient poursuivre le traitement.

## Doit-on tenir compte de la sévérité de la migraine ou de son type (avec ou sans aura) ?

Comme nous l'avons dit précédemment, il est essentiel de tenir compte de la sévérité de la crise migraineuse. Ce sont les thérapeutiques par paliers qui donnent les meilleurs résultats. Dans cette méthode, on fait la distinction entre les crises 'légères à modérées' et les crises migraineuses sévères. Le traitement ne change pas s'il s'agit d'une migraine avec aura. Il n'est pas recommandé d'entamer le traitement avec triptans lorsque le patient se trouve en phase d'aura.

## Quelle posologie ?

Médicament	Posologie
Acide acétylsalicylique	900 -1000 mg
Ibuprofène	200 -1200 mg
Diclofénac	50 -100 mg
Paracétamol	1000 mg
Naproxène	750 -1250 mg
Paracétamol 400 mg + acide acétylsalicylique 500 mg	
Paracétamol 400-500 mg + acide acétylsalicylique 500 mg + caféine 100-130 mg	
Paracétamol 400 mg + codéine 25 mg	

## Quelles mesures de sécurité ?

### Contre-indications à l'utilisation des AINS

Ulcère gastroduodéal  
Antécédents d'asthme ou d'urticaire  
Grossesse

### Principaux effets indésirables des AINS (Meyler's side effects of drugs 2000)

- Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines qui exercent une action protectrice sur la muqueuse gastro-intestinale. Des lésions au niveau de cette muqueuse peuvent donc s'ensuivre. En outre, il est possible que les AINS aient également un effet direct sur la muqueuse gastrique.

Les symptômes des effets secondaires gastro-intestinaux des AINS vont du reflux à la dyspepsie et à la pathologie ulcéreuse gastro-intestinale. Les hémorragies gastro-intestinales et une perforation gastro-intestinale sont également possibles.



L'administration parentérale ou rectale d'AINS n'exclut pas la survenir d'effets indésirables gastro-intestinaux.

- Il se peut également que les AINS exercent une action sur l'équilibre hydro-électrolytique, à l'origine d'un œdème, d'une hyperkaliémie ou d'une hyponatrémie. On rapporte aussi des cas d'insuffisance rénale. Ces deux effets indésirables surviennent plus fréquemment lorsque la perfusion rénale est davantage tributaire des prostaglandines, par exemple, en cas d'hypovolémie consécutive à une restriction sodique ou en cas d'insuffisance rénale préexistante en raison de l'âge ou d'une hypertension artérielle.
- Les effets cardiovasculaires suivants sont mis en relation avec l'utilisation des AINS: œdème, apparition ou aggravation d'une hypertension ou insuffisance cardiaque congestive.
- Des réactions cutanées sont fréquemment rapportées comme effets secondaires des AINS : urticaire, réponses papulaires, vésiculaires et (dans de rares cas) dermite exfoliative.
- Les AINS peuvent provoquer une broncho constriction, en particulier chez les patients asthmatiques présentant une hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique. Une hypersensibilité croisée entre AINS est possible.
- Des cas de céphalées et de confusion sont décrits.
- Une hépatotoxicité est possible, mais rare et en outre imprévisible.
- Les AINS auraient un impact négatif sur la fertilité féminine.
- Des réponses d'hypersensibilité sont possibles.

### **Principaux effets indésirables associés à l'utilisation du paracétamol (CBIP 2009)**

A doses très élevées : hépatotoxicité avec ictère et parfois nécrose fatale.

### **Principales mesures de précaution en cas d'utilisation de paracétamol**

La résorption du paracétamol en suppositoire est variable.

La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser problème chez les patients soumis à un régime pauvre en sel sévère.

La dose journalière maximale est de 4 grammes.

### **Principaux effets indésirables associés à l'utilisation de métoclopramide (Meyler's side effects)**

Somnolence et phénomènes extrapyramidaux (syndrome extrapyramidal = dystonie aiguë passagère), rarement hyperprolactinémie, crampes abdominales, diarrhée.

## Principaux effets indésirables associés à l'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle (Meyler's side effects of drugs 2006)

- Les dérivés de l'ergot de seigle sont de puissants vasoconstricteurs. La vasoconstriction peut survenir de manière aiguë, même après une utilisation de courte durée. Le spasme artériel induit par l'ergotamine peut être attribuable à un surdosage, mais certains patients peuvent avoir une réponse exagérée à la dose thérapeutique.
- Le traitement de la migraine avec les dérivés de l'ergot de seigle peut entraîner un ergotisme subclinique de longue durée et ainsi provoquer une artériopathie périphérique. Il convient de contrôler la tension systolique périphérique (et de tester la fonction hépatique) chez les personnes qui prennent régulièrement de l'ergotamine. Des cas d'infarctus du myocarde sont rapportés.
- En cas d'administration nasale, une congestion nasale, une irritation nasale et des éternuements peuvent se produire.
- Des céphalées induites par les analgésiques peuvent survenir avec l'ergotamine. Dans une étude réalisée chez plus de 2000 patients, il est apparu que les céphalées induites par les analgésiques surviennent beaucoup plus souvent en cas d'abus d'ergotamine que suite à la consommation abusive de sumatriptan (68 % versus 32%).
- Après l'administration de tartrate d'ergotamine, une neuropathie optique ischémique bilatérale peut se produire.
- Les nausées et les vomissements sont fréquents aux doses thérapeutiques d'ergotamine. Une sténose rectale nécessitant un traitement est décrite à plusieurs reprises après l'utilisation prolongée ou excessive de suppositoires d'ergotamine.
- Une hypertension portale, probablement consécutive à la vasoconstriction, est mentionnée.
- La fibrose rétropéritonéale, telle qu'elle est traditionnellement décrite avec le methysergide, est rapportée après l'administration d'ergotamine et de dihydroergotamine. On rapporte aussi d'autres cas de fibrose.
- L'ergotamine ne peut en aucun cas être utilisée durant la grossesse en raison de son effet ocytotique.
- L'ergotamine étant dans une large mesure métabolisée dans le foie, il existe des risques particuliers en cas d'administration à des personnes souffrant d'atteinte hépatique.
- Les femmes qui prennent un contraceptif oral sont plus sujettes aux effets de vasospasme provoqués par les dérivés de l'ergot de seigle.

## 2. QUEL TRAITEMENT EST EFFICACE EN CAS D'ÉCHEC D'UN TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION ?

- Les triptans sont efficaces chez environ 60% des non-répondeurs aux AINS.
- L'efficacité de tous les triptans a été prouvée dans des études de grande qualité contrôlées avec placebo.
- En termes d'efficacité, de pharmacologie et de sécurité d'utilisation, les triptans constituent un groupe de médicaments homogènes pour traiter la migraine aiguë. Toutefois, certaines différences existent et peuvent influencer le choix de la molécule à utiliser chez un patient donné.
- En cas de récurrence de la migraine après un traitement couronné de succès avec un triptan, on peut administrer une seconde dose de ce triptan.
- En cas de récurrences fréquentes, on préconise d'associer le sumatriptan et le naproxène.
- L'almotriptan 12,5 mg, l'élétriptan 40 mg ou le rizatriptan 10 mg sont les triptans oraux de prédilection pour la migraine aiguë. L'élétriptan 80 mg est très efficace, mais au prix de multiples effets secondaires ; cette dose d'élétriptan n'est pas recommandée dans la notice.
- Des preuves indiquent que plus tôt les triptans sont administrés, meilleure est leur efficacité.
- Les triptans doivent être pris au tout début de la phase des céphalées de la crise migraineuse, ou juste après l'apparition de la douleur.
- Compte tenu des modalités de remboursement particulières en Belgique, il est défendable de prescrire le sumatriptan en tant que premier triptan. Lorsque l'on désire une action rapide, c'est le sumatriptan par voie sous-cutanée qui recueille la préférence.

### Principaux effets indésirables des triptans (Meyler's side effects of drugs 2006)

La majorité des informations relatives à ce groupe de médicaments concernent le sumatriptan.

- Une injection de sumatriptan peut entraîner une élévation de la tension artérielle ; cet effet est moindre avec les doses orales, qui sont généralement plus élevées.
- La vasoconstriction coronaire constitue un risque possible avec tous les triptans, mais ce risque est minime en l'absence de pathologie coronarienne ou en cas d'hypertension sous contrôle. Jusqu'à 15% des patients ont rapporté une sensation de lourdeur et de douleur dans la poitrine. On suppose qu'il s'agit de la conséquence de la vasoconstriction coronaire. Des cas d'infarctus du myocarde ayant été rapportés, le sumatriptan ne peut pas être utilisé chez les patients souffrant de pathologies cardiovasculaires.
- Une vasoconstriction entraînant l'ischémie d'un organe a été rapportée à plusieurs reprises avec les triptans. Le risque est très faible en l'absence d'antécédents de pathologies artérielles. Toutefois, des cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés, de même que d'ischémie mésentérique, de colite ischémique et d'infarctus splénique.

- Des céphalées induites par les analgésiques peuvent survenir aussi bien avec le sumatriptan qu'avec les triptans de la génération la plus récente.
- L'administration nasale de sumatriptan peut entraîner des perturbations du goût.
- Les nausées et les vomissements sont plus fréquents avec le sumatriptan qu'avec le placebo.
- Les données disponibles laissent entendre que le sumatriptan n'est pas tératogène.
- Les données disponibles étant insuffisantes, il est préférable d'éviter le sumatriptan chez l'enfant et le sujet âgé.

### **S'il s'avère que le traitement de première intention n'est pas suffisamment efficace durant une crise migraineuse, quelle est la meilleure stratégie en cas de nouvelle crise : entamer le traitement avec le même médicament et dans quels cas passer directement à un traitement de deuxième intention ?**

- Il convient de s'assurer du fait que le traitement de première intention est prescrit à une dose suffisamment active.
- Une recommandation est nécessaire pour un traitement de première intention correct dans au moins deux crises avant de conclure à une efficacité insuffisante.
- Si la crise migraineuse ne réagit pas à un AINS, on peut encore avoir recours à un triptan durant la même crise.
- En fonction de la sévérité de la crise, le patient peut choisir entre un triptan et un AINS.

### **Quelle est la place appropriée pour les préparations nasales ou sous-cutanées ?**

- L'administration sous-cutanée de sumatriptan est recommandée lorsque l'on souhaite une action rapide.
- En cas de vomissements, les préparations rectales, sous-cutanées et nasales présentent une utilité.
- L'inconvénient de l'administration sous-cutanée de sumatriptan est la survenue plus fréquente de récurrences.
- Pour le zolmitriptan, l'administration nasale et l'administration orale se valent en termes d'efficacité.
- La rapidité d'action du zolmitriptan en spray est supérieure.

### **Quelle est la place des dérivés de l'ergot de seigle (par voie orale, nasale, rectale et/ou sous-cutanée/intramusculaire) ?**

- Les préparations à base d'ergotamine n'ont plus leur place dans les traitements actuels de première et de seconde intention pour la migraine.
- Les patients qui sont déjà traités avec de l'ergotamine, à une dose correcte (maximum 10 mg par mois), peuvent poursuivre le traitement mais à condition d'être régulièrement suivis.

- Chez les patients dont les crises se caractérisent par des récurrences régulières, l'association de sumatriptan et de naproxène recueille la préférence.
- Les préparations à base d'ergotamine doivent être strictement réservées aux patients souffrant de crises migraineuses de longue durée et résistantes au traitement. Pour cette indication, la littérature ne fournit des preuves que pour l'administration sous-cutanée de dihydroergotamine.
- Si, à titre exceptionnel, on désire malgré tout utiliser un dérivé de l'ergotamine, il est impératif d'accorder un surcroît d'attention aux effets secondaires potentiels.

### 3. QUEL EST LE TRAITEMENT PRÉVENTIF EFFICACE DE LA MIGRAINE ?

#### Quels sont les critères pour instaurer un traitement préventif individualisé ?

La décision d'instaurer un traitement prophylactique doit être soigneusement discutée avec le patient. Il n'existe pas de critères uniformément acceptés pour décider de commencer un traitement prophylactique. Si l'on se réfère aux recommandations récentes émises par un groupe de travail de la Fédération Européenne des Sociétés Neurologiques (EFNS), un traitement médicamenteux prophylactique doit être considéré et discuté avec le patient lorsqu'au moins une des conditions suivantes est remplie : (i) la qualité de vie, les activités professionnelles, ou la scolarité sont altérés; (ii) la fréquence des crises de migraine est  $\geq 2$ /mois; (iii) les crises de migraine ne répondent pas au traitement de la crise; et (iv) des auras migraineuses fréquentes, longues ou inconfortables surviennent.

Il est intéressant de constater que ces critères de mise sous traitement prophylactique ne sont pas le fruit d'études épidémiologiques mais bien de consensus d'experts, pouvant varier de recommandations en recommandations.

Ce traitement préventif doit être élaboré individuellement pour chaque patient, en prenant en compte son handicap, sa demande, ses attentes, son histoire médicale antérieure, ainsi que son type de migraine (avec ou sans aura) et ses facteurs de co-morbidité. Par ailleurs, il est fortement conseillé de faire compléter un agenda des crises de migraines avant le traitement et de le poursuivre après l'instauration du traitement préventif. Ce calendrier est utile pour l'évaluation du traitement et l'adhésion du patient au traitement, ainsi que pour dépister l'abus d'antalgiques.

#### Quels médicaments, quelles associations de médicaments?

Ci-dessous, nous avons repris les recommandations de l'EFNS.

*Médicaments de première intention pour le traitement médicamenteux prophylactique de la migraine :*

<b>Substances</b>	<b>Dose journalière</b>	<b>Niveau</b>
<b>Bêta-bloquants</b>		
Metoprolol	50–200 mg	A
Propranolol	40–240 mg	A
<b>Inhibiteurs des canaux calciques</b>		
Flunarizine	5–10 mg	A
<b>Médicaments antiépileptiques</b>		
Acide valproïque	500–1800 mg	A
Topiramate	25–100 mg	A

*Médicaments de deuxième intention dans la prophylaxie de la migraine :*

<b>Substances</b>	<b>Dose journalière</b>	<b>Niveau</b>
Amitriptyline	50–150 mg	B
Naproxène	2 x 250–500 mg	B
Petasites	2 x 75 mg	B
Bisoprolol	5–10 mg	B

*Médicaments de troisième intention pour la prophylaxie de la migraine :*

<b>Substances</b>	<b>Dose journalière</b>	<b>Niveau</b>
Acide acétylsalicylique	300 mg	C
Gabapentine	1200–1600 mg	C
Magnésium	24 mmol	C
Tanacetum parthenium	3 x 6,25 mg	C
Riboflavine	400 mg	C
Coenzyme Q10	300 mg	C
Candesartan	16 mg	C
Lisinopril	20 mg	C
Méthysergide	4–12 mg	C

## Conclusion du jury

Les critères de médecine factuelle sont difficiles à appliquer dans la pharmacothérapie préventive de la migraine soit parce qu'il n'y a pas de grand essai randomisé multicentrique de qualité (c'est le cas pour les vieux produits comme l'amitriptyline ou pour les produits non rentables comme la riboflavine), soit parce qu'il n'y a pas d'essais comparatifs disponibles entre produits. De plus, nombre d'études sont antérieures à l'élaboration de la classification diagnostique des céphalées dont la 1ère version date de 1988.

Le traitement préventif dans la migraine a comme objectif de diminuer le nombre de crises, l'intensité et la durée des crises, la consommation d'antalgiques, ainsi que les répercussions psychosociales de la crise migraineuse.

La plupart des traitements préventifs de la migraine n'ont pas été développés spécifiquement pour cette pathologie et leur efficacité est donc basée sur des données empiriques. Ces traitements appartiennent à des classes pharmacologiques fort variées et leur mode d'action dans la migraine peut être indépendant de leur cible pharmacologique initiale, ce qui pourrait expliquer que tous les médicaments d'une même classe pharmacologique n'ont pas forcément une action antimigraineuse (par exemple, les bêta-bloquants).

Le jury se rallie aux récentes recommandations de la Fédération Européenne des Sociétés Neurologiques. Les principaux antimigraineux sont : certains bêta-bloquants, certains antiépileptiques (comme le valproate et le topiramate), les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques (principalement le méthysergide), un antagoniste calcique (uniquement la flunarizine), et dans une moindre mesure, les tricycliques. Certains neutraceutiques ont également des propriétés antimigraineuses.

Suite à des études contrôlées versus placebo, les molécules suivantes n'ont pas été démontrées comme efficaces et ne sont donc pas à recommander : acetazolamide, clomipramine, clonidine, cyclandelate, lanépitant, montelukast, oxcarbazépine et les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine.

L'association de différents médicaments aux fins du traitement prophylactique de la migraine n'a pas été évaluée à ce jour. En conséquence, de telles associations (par exemple, un bêtabloquant associé à un médicament anticonvulsif) ne peuvent pas être recommandées. Soulignons cependant qu'en théorie, l'association de différents traitements prophylactiques repose sur un fondement scientifique (utiliser des molécules avec des mécanismes d'action différents). Par ailleurs, il n'existe pas de motif particulier qui justifie d'exclure ces associations.

## Existe-t-il une différence en matière de traitement préventif selon le type de migraine?

Il ne semble pas exister de grande différence dans l'efficacité du traitement préventif selon qu'il s'agisse d'une migraine avec ou sans aura.

Cependant, la lamotrigine semble particulièrement efficace dans la diminution du nombre d'auras migraineuses, alors que cette molécule n'est pas efficace dans la diminution du nombre de crises de migraine sans aura. Ceci est cependant uniquement fondé sur des études ouvertes.

## Existe-t-il une progression dans le traitement?

En tant que jury, on peut reprocher le fait que les bêta-bloquants antimigraineux ne soient pas tous dans le même groupe thérapeutique, alors qu'il n'existe aucune preuve d'une quelconque différence d'efficacité entre le métoprolol, le propranolol et le bisoprolol. De plus, l'effet de bronchoconstriction indésirable (liée à l'activité antagoniste bêta-2-adrénergique) et les effets sur le système nerveux central ne plaident pas en faveur du propranolol, pourtant classé en médicament de 1ère intention. De même, il n'existe également aucune raison objective de préférer la pétaskite à la riboflavine ou au tanacetum parthenium ou encore au candésartan. L'amitriptyline pose également un problème car aucune étude remplissant les exigences méthodologiques actuelles n'atteste de l'utilité de cette molécule dans la prophylaxie migraineuse.

Il faudra également tenir compte des facteurs de co-morbidité évidents. Par exemple, privilégier un bêta-bloquant chez un hypertendu ou un patient avec tremblement essentiel, un antiépileptique chez un épileptique, l'acide valproïque comme thymorégulateur. Tenir compte également des effets secondaires de ces molécules. Par exemple, l'acide valproïque sera utilisé avec précaution chez un patient obèse vu son possible effet sur l'appétit, ou encore, se méfier de l'effet dépressif des bêta-bloquants ou du topiramate, ... L'amitriptyline est une bonne alternative chez les sujets présentant à la fois une pathologie migraineuse et des céphalées de tension, ou une pathologie dépressive associée.

Le jury partage l'avis des experts, à savoir que le traitement de la migraine débute par un traitement non médicamenteux basé sur la prévention des facteurs déclenchants (stress, alimentation, cycle hormonal, facteurs émotionnels, activité physique).



## Comment optimiser un traitement préventif en fonction de la réponse?

La réponse à un traitement prophylactique doit être évaluée de façon objective par l'évaluation du calendrier des céphalées rempli par le patient sur une période de minimum 3 mois, ainsi que par le vécu subjectif des symptômes du patient. Un objectif raisonnable de réussite thérapeutique est une amélioration d'au moins 50% de la fréquence des crises migraineuses. Si cet objectif n'est pas atteint, on peut envisager d'augmenter la dose du traitement préventif, si cela reste possible et en fonction de la tolérance. Si cela s'avère impossible, il est préférable de changer de classe thérapeutique. A l'heure actuelle, aucune donnée précise ne permet d'envisager des combinaisons de traitements préventifs, mais ceci reste à l'étude actuellement. En effet, il est légitime de penser que combiner des médicaments avec des mécanismes d'action différents garde un sens sur le plan physiopathologique (par exemple, combiner un bêta bloquant et le topiramate, ou encore combiner un neuraceutique avec un bêta-bloquant ou un antiépileptique).

## Quelle doit être la durée d'un traitement préventif?

L'efficacité du traitement ne doit pas être évaluée avant 3 mois. Ceci signifie que le traitement ne peut être arrêté avant, sauf effet secondaire. Un arrêt du traitement dans les 3 premiers mois ne se justifie absolument pas en cas d'inefficacité. Il est recommandé que le traitement soit de minimum 6 mois. Généralement, ce traitement est administré durant 12 mois avant d'envisager un schéma dégressif lent en cas de réussite thérapeutique. En cas de récurrence migraineuse durant la diminution du traitement (ou après l'arrêt), il est recommandé de ré-administrer au patient le traitement à doses correctes. Même chez les patients migraineux sous traitement prophylactique de longue durée, il est recommandé de tenter une fenêtre thérapeutique de temps en temps afin de s'assurer que ce traitement est toujours nécessaire.

Comme discuté, un objectif raisonnable de réussite thérapeutique est une amélioration d'au moins 50% de la fréquence des crises migraineuses sur les 3 premiers mois de traitement, ce qui semble réalisable chez +/-60% des patients. Il s'agit d'un critère arbitraire mais raisonnable. Le critère d'évaluation d'efficacité du traitement doit également intégrer le degré de satisfaction du patient.

Ces données illustrent qu'il est illusoire de promettre au patient d'être libéré de sa migraine. Les patients doivent être informés qu'un traitement préventif se prend pendant plusieurs mois et que l'effet bénéfique attendu peut mettre quelques semaines voire quelques mois à culminer. Il faut également expliquer au patient que le premier traitement prescrit ne sera pas forcément le meilleur et qu'il faut parfois 'tâtonner' avant de trouver le traitement qui lui conviendra.

## Quelles mesures de précaution sont nécessaires?

Afin de minimiser le risque d'effets indésirables et d'optimiser la tolérance, chaque traitement, à l'exception des neutraceutiques, doit être initié à une dose faible qui sera progressivement augmentée jusqu'à la dose minimale efficace.

Les effets indésirables des antimigraineux ont été précédemment décrits. Nous ajouterons encore que le topiramate est un inducteur enzymatique et il faudra en tenir compte et le signaler aux femmes sous contraception orale.

La compliance du patient à son traitement est une équation complexe dépendant du ratio efficacité/tolérance, ce qui est une variable fondamentale et mesurable, mais aussi de facteurs irrationnels tels que les attentes du patient, ses connaissances, et d'éventuels inconvénients du traitement. Néanmoins, il a été bien démontré que le patient considère l'efficacité du traitement comme primordiale, et préfère un traitement efficace même avec des effets secondaires mineurs qu'il accepte ou avec un schéma posologique complexe.

## Existe-t-il un effet de classe en ce qui concerne les bêta-bloquants et/ou les antiépileptiques?

Il n'existe pas d'effet de classe pour les bêta-bloquants et les antiépileptiques.

## 4. QUELLES SONT LES MESURES SPÉCIFIQUES À PRENDRE DANS LE TRAITEMENT DE LA MIGRAINE CHEZ LA FEMME ?

Au cours de la vie d'une femme, sa prédisposition aux céphalées varie en fonction de son statut hormonal. Alors que la prévalence de la migraine est identique chez les garçons et les filles prépubères, elle est trois fois plus élevée chez la femme.

La migraine menstruelle (ci-après abrégée 'MM') est un problème fréquent associé à une invalidité importante. Par comparaison avec la migraine non menstruelle, les crises de MM sont plus sévères, de plus longue durée et résistantes aux analgésiques. La classification internationale des céphalées définit la MM de la manière suivante : des crises migraineuses survenant de deux jours avant à trois jours après les règles au cours d'au minimum deux cycles sur trois. Par ailleurs, des crises se produisent aussi à d'autres moments du cycle. Le premier jour du cycle menstruel est défini comme 'jour 1', le jour qui précède règles est le 'jour -1'. La migraine cataméniale (ci-après abrégée en 'MC') est définie comme suit : des crises migraineuses qui ne surviennent que du jour -2 au jour +3 des règles pendant au moins deux cycles sur trois, mais qui ne se produisent à aucun autre moment du mois. Par définition, il s'agit dans les deux cas (MM et MC) de migraine sans aura. La MM est

fréquente : plus de 50% des patientes en période de fertilité considèrent que les règles constituent le facteur déclenchant de leurs crises. La MC touche environ 10% des femmes. Le risque de migraine est le plus élevé durant les trois premiers jours du cycle. C'est la phase lutéale qui joue le rôle-clé dans le déclenchement de la migraine car c'est au cours de celle-ci que se produit une chute brutale du taux sanguin d'œstrogènes et de progestérone. Depuis les travaux de DeLignieres dans les années 80, la baisse du taux d'œstrogènes dans le sang est considérée comme le principal facteur de déclenchement de la MM. Tenir un journal des céphalées pendant trois mois constitue un instrument utile afin de déterminer s'il existe effectivement un lien entre les crises migraineuses et les règles.

### **Quel est le traitement efficace de la migraine menstruelle ?**

Les analgésiques simples et les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent, en association avec des antiémétiques, être utilisés comme traitement de première intention. S'ils restent inefficaces, il est recommandé de recourir aux triptans. Si la crise migraineuse récidive dans les 24 heures, on peut administrer une seconde dose du triptan choisi.

En cas de récurrences fréquentes, on préconise l'association de sumatriptan et de naproxène.

Les préparations à base d'ergotamine n'ont plus leur place dans les traitements de première intention et de deuxième intention actuels. Les patients qui sont déjà traités avec de l'ergotamine, à une dose correcte (maximum 10 mg par mois), peuvent poursuivre le traitement mais à condition d'être bien suivis. Chez les patients dont les crises se caractérisent par des récurrences régulières, l'association de sumatriptan et de naproxène recueille la préférence.

Les préparations à base d'ergotamine doivent être strictement réservées aux patients souffrant de crises migraineuses de longue durée et résistantes au traitement. Pour cette indication, la littérature ne fournit des preuves que pour l'administration sous-cutanée de dihydroergotamine. Si, à titre exceptionnel, on désire malgré tout utiliser un dérivé de l'ergotamine, il est impératif d'accorder un surcroît d'attention aux effets secondaires potentiels.

### **Prévention de la MM**

Le traitement préventif de la MM peut être subdivisé en traitement préventif à court terme (« miniprophyllaxie ») et traitement préventif à long terme.

#### **Miniprophyllaxie**

L'objectif de la miniprophyllaxie est de prévenir l'apparition de la MM. Cette prévention à court terme n'est administrée que durant la période au cours de laquelle la patiente est exposée à un risque accru de MM. Cette stratégie réduit le risque d'effets indésirables qui peuvent être associés à la prévention à long terme. La miniprophyllaxie ne peut être admi-

nistrée qu'aux femmes dont le cycle est régulier.

Plusieurs produits ont été testés dans le cadre de la miniprophylaxie : le naproxène sodique, l'ergotamine, la dihydroergotamine, les triptans et le magnésium.

### **Conclusion du jury**

- Bien qu'il n'existe pas de preuves scientifiques, dans la pratique, le naproxène sodique 550 mg est administré deux fois par jour en miniprophylaxie. Celle-ci est entamée 2 à 4 jours avant la survenue escomptée de la MM et se poursuit jusqu'au jour + 3 des règles.
- L'utilisation des triptans en traitement mini-prophylactique est déconseillée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, selon toutes les notices belges, les triptans ne peuvent pas être utilisés dans la prévention des crises migraineuses. Par ailleurs, le gain thérapeutique par rapport au placebo est plutôt faible et il existe un risque accru de céphalées consécutives à un abus de médicaments lorsque les triptans sont utilisés également en dehors de la période des règles. Enfin, à la lumière de la situation belge, il convient de tenir compte du coût élevé de ce traitement.

### **Prévention à long terme**

Un traitement préventif à long terme est pris quotidiennement dans le but de prévenir aussi bien la MM que la migraine non menstruelle. Des études prospectives randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo sont nécessaires à ce propos. En l'absence de telles études, nous préconisons d'utiliser les produits consacrés dans la prévention de la migraine.

### **L'hormonothérapie en prévention de la migraine menstruelle**

L'utilisation d'hormones doit être évaluée par rapport au risque de développer certains cancers et par rapport au risque cérébrovasculaire. On peut proposer de prendre une pilule contraceptive faiblement dosée en œstrogènes de manière continue plutôt qu'intermittente. Jusqu'à présent, aucun traitement hormonal n'a reçu l'approbation de la FDA pour le traitement de la migraine. En Europe également, cette application n'est pas mentionnée sur l'étiquette. Ce type de traitement n'est pas conseillé aux patientes souffrant de migraine avec aura.

Les produits les plus utilisés sont à base d'éthinylestradiol 0,02 à 0,03 mg en association avec un progestagène (drospirenone 3 mg, desogestrel 0,15 mg, gestodène 0,075 mg, levonorgestrel 0,1-0,150 mg). Ces produits sont pris sans discontinuer pendant 3 mois. Dans des circonstances idéales, la patiente développe une MM tous les 3 à 6 mois.

Autre option : l'administration transdermique d'œstrogènes. Un patch d'œstradiol (100 µg/24 heures) peut être placé le jour 20 du cycle. Le patch doit être remplacé deux fois tous les trois jours (3 patchs au total). Il convient toutefois de tenir compte du fait qu'une crise migraineuse peut survenir après l'enlèvement du troisième patch.

Une option plus fiable réside dans l'utilisation quotidienne d'1,5 mg d'œstradiol en gel. Ce traitement permet d'atteindre un taux moyen d'œstradiol de 80 pg/ml. MacGregor (2006) a découvert que l'effet optimal est obtenu en entamant l'application le jour -5/-6 jusqu'au jour 2 des règles. Pendant les cinq jours qui suivent l'arrêt du gel, on a observé une aggravation de la migraine dans 40% des cas. Une autre possibilité consiste à appliquer du gel d'œstradiol pendant 84 jours.

## Thérapie de substitution hormonale et migraine

La périménopause est une période au cours de laquelle les hormones sexuelles circulantes fluctuent de manière irrégulière. Ce phénomène va souvent de pair avec un changement – une intensification – du schéma des céphalées. Après la ménopause physiologique, lorsque le taux plasmatique des hormones sexuelles s'est stabilisé, la migraine s'améliore chez les plupart des femmes.

Par comparaison avec les femmes ménopausées n'ayant jamais pris de thérapie de substitution hormonale (TSH), le risque de migraine était plus élevé chez les femmes ayant quant à elle reçu une telle thérapie (un constat valable tant pour les œstrogènes en monothérapie que pour l'association œstrogènes/progestagènes).

Par ailleurs, il peut arriver qu'au niveau individuel, une migraine avec aura s'aggrave. L'instauration d'une TSH peut induire une exacerbation de la céphalée et une aura visuelle. L'arrêt complet de la TSH n'est sans doute pas nécessaire étant donné qu'une réduction de la dose d'œstrogènes ou une modification du mode d'administration peuvent faire disparaître l'aura. Chez la patiente n'ayant précédemment jamais été victime d'une migraine avec aura, il convient de s'assurer qu'elle n'a pas fait un AVC ischémique (selon le principe « first or worst headache » /première ou pire migraine).

## Recommandation

Aux femmes souffrant de migraine avec ou sans aura qui développent des symptômes liés à la ménopause, il faut conseiller de prendre des préparations d'œstradiol faiblement dosées et éviter la voie orale. La migraine avec aura ne constitue pas une contre-indication absolue à la TSH non orale sur la base du fait que l'on utilise des doses physiologiques d'œstrogènes naturelles. Ceci par opposition à l'utilisation de doses élevées d'œstrogènes contraceptifs de synthèse qui inhibent l'ovulation.

Dans le cas où une aura se produit pour la première fois, il faut exclure une cause secondaire, du type AIT/AVC.

## Traitement de la migraine pendant la grossesse

Pendant la grossesse, la majorité des femmes observent une amélioration de leur migraine aux premier et deuxième trimestres. Toutefois, les crises peuvent récidiver après l'accouchement ou la période d'allaitement.

Néanmoins, il se peut aussi qu'une migraine se manifeste pour la première fois ou s'aggrave durant la grossesse.

Il n'existe toutefois pas de RCT relatives au traitement d'attaque ou à la thérapie préventive de la migraine durant la grossesse. Selon le système GRADE, les preuves sont ainsi de très faible qualité mais les recommandations sont fortes.

### Traitement d'une crise migraineuse aiguë

Pour ce qui concerne le traitement d'attaque de la crise migraineuse, le paracétamol est le premier choix. L'acide acétylsalicylique et les AINS peuvent être utilisés durant le premier et le deuxième trimestre mais doivent être évités par la suite (risque de fermeture prématurée du canal de Botal, risque d'oligohydramnios).

Durant l'allaitement, si les AINS sont autorisés, l'acide acétylsalicylique doit être évité (risque de syndrome de Reye, risque d'acidose métabolique).

Les morphiniques ne sont pas recommandés mais peuvent être utilisés de manière ponctuelle en cas de crise particulièrement sévère. Les anti-émétiques, en particulier le dompéridone, peuvent être utilisés sans problème durant la grossesse et l'allaitement. Les dérivés de l'ergot sont contre-indiqués durant la grossesse et l'allaitement. Les triptans ne sont pas recommandés au cours de la grossesse mais les données de surveillance dont nous disposons au sujet de l'usage ponctuel du sumatriptan, du naratriptan et du rizatriptan durant le 1er trimestre de la grossesse sont rassurantes (pas d'effet tératogène spécifique, taux identique de problèmes périnataux chez les migraineuses ayant utilisé des triptans au cours de la grossesse par rapport aux autres migraineuses).

### Traitement préventif

Pour les traitements prophylactiques, le propranolol est considéré comme le traitement de choix par la plupart des experts ; des doses faibles sont cependant recommandées (10 à 20 mg 2x/jour). Les bêta-bloquants peuvent être utilisés durant l'allaitement. Les anti-épileptiques (acide valproïque, topiramate, gabapentine) sont exclus durant la grossesse soit en raison de leur tératogénicité connue (acide valproïque) ou suspectée (topiramate), soit en raison du manque de données (gabapentine). L'acide valproïque est considéré comme utilisable pendant l'allaitement par certains experts compte tenu de son faible passage dans le lait maternel. L'amitriptyline à petites doses est également proposée, durant la grossesse et l'allaitement, malgré des données contradictoires quant à son usage durant la grossesse

(malformations des membres associées à la prise de hautes doses durant la grossesse). A notre connaissance, il n'y a pas de données disponibles en matière de sécurité sur l'usage de la riboflavine durant la grossesse.

## 5. QUELS SONT LES PARTICULARITÉS DE LA MIGRAINE CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS ?

L'approche de la migraine chez l'enfant consiste à s'assurer que l'enfant est malade et à trouver la cause exacte de ses plaintes répétées. En effet, des crises sévères peuvent co-exister avec des plaintes plus légères, supportables et rapidement résolutive sans intervention médicamenteuse.

En second lieu, la crainte d'un problème cérébral «sérieux» est souvent exprimée par les parents et doit être écartée.

Une fois le diagnostic posé et les éventuels facteurs favorisants analysés, un entretien d'anamnèse incluant conjointement parent et enfant, doit être conduit en ayant comme objectif :

1- Rassurer: il s'agit d'une affection bénigne mais potentiellement invalidante.

2- Expliquer avec des mots simples et appropriés qu'il s'agit d'une affection génétique et non pas un trouble psychologique, ni d'une simulation. On sera attentif à ne pas banaliser la souffrance de l'enfant.

*Traitement chez l'enfant et l'adolescent :*

	<b>Agent</b>	<b>Voie</b>	<b>Posologie/ prise</b>	<b>dose max/jour</b>
En 1 <sup>ière</sup> intention	Ibuprofène	PO	7,5-10 mg/kg	3-4 prises si nécessaire
En 2 <sup>ème</sup> intention	Paracétamol	PO	15 mg/kg	4 prises si nécessaire

Ces traitements sont efficaces avec un bon profil de sécurité.

On recommande souvent d'alterner ces deux médicaments si nécessaire toutes les 3-4 heures. En effet, d'une part cela permet d'éviter un abus du même antalgique et d'autre part, certains enfants réagissent mieux à un antidouleur qu'à un autre.

Chez l'adolescent (> 12 ans) : en cas de crise migraineuse réfractaire à l'ibuprofène ou au paracétamol, l'expert recommande le sumatriptan nasal (10-20 mg).

## Traitement d'urgence de la migraine pédiatrique

- Si l'enfant ne vomit pas: ibuprofène oral 10 mg/kg
- Si l'enfant vomit: paracétamol rectal (15 mg/kg)
- Si échec (pas de soulagement en 30-40 minutes): Sumatriptan nasal: 10 mg (après l'âge de 12 ans)

## Traitement de fond préventif

Molécule	Posologie	Durée	Source
Flunarizine	5-10 mg	Non mentionné	Sorge 1988
Propranolol	2-4 mg/kg/jour	Non mentionné	Forsythe 1984
Topiramate	50-100 mg/jour	Non mentionné	Lewis 2009

La durée du traitement préventif est de 6-12 mois précisant que ce n'est pas codifié.

Les effets secondaires sont :

- flunarizine : somnolence, prise de poids, risque de syndrome extra-pyramidal
- propranolol : risque d'hypotension
- topiramate : perte de poids lié à l'effet anorexigène

Le propranolol est contre-indiqué en cas de diabète ou d'asthme.



## 6. CONCLUSION GÉNÉRALE

Le présent rapport est destiné à répondre à la question de savoir quel est le traitement médicamenteux de la migraine le plus adéquat. Pour atteindre cet objectif, une étude extensive de la littérature médicale a été réalisée en accordant toute l'attention voulue aux niveaux de preuve pris en considération selon des critères stricts. Par ailleurs, des experts belges et étrangers ont été entendus.

Le traitement de la migraine doit envisager deux aspects différents. D'une part, il faut traiter la crise migraineuse aiguë et, d'autre part, en cas de crises migraineuses fréquentes, penser à un traitement prophylactique.

Dans le traitement de la crise migraineuse aiguë, il importe de tenir compte de la sévérité des céphalées. La stratégie thérapeutique par paliers, comme elle a été définie, est la plus efficace. Elle consiste à faire la distinction entre les crises migraineuses d'intensité légère à modérée, d'une part et les crises sévères, d'autre part. Dans les crises légères à modérées, la préférence est accordée au paracétamol, à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire (ibuprofène, diclofénac ou naproxène). En cas de crise migraineuse sévère, il vaut mieux recourir en première intention à un triptan. Le traitement est identique si l'on souffre de migraine avec aura. Il n'est pas conseillé de prendre déjà un triptan dans la phase d'aura.

Lorsque le traitement de première intention avec un analgésique ou un anti-inflammatoire reste sans effet, il faut passer à un triptan. Il est recommandé d'avoir recours à un traitement de première intention correct lors d'au minimum deux crises avant de conclure à une efficacité insuffisante. Plus le triptan est pris tôt pendant la crise migraineuse, plus il s'avère efficace. L'administration sous-cutanée de sumatriptan est recommandée si l'on désire une action rapide. En cas de vomissements, les préparations rectales, sous-cutanées et nasales ont leur utilité. Les préparations à base d'ergotamine n'ont plus de place dans le traitement de première et de deuxième intention actuel de la migraine. Les patients qui sont déjà traités avec de l'ergotamine, à une dose correcte (maximum 10 mg par mois), peuvent poursuivre le traitement mais à condition d'être régulièrement suivis.

En ce qui concerne le traitement prophylactique, le choix peut se faire entre différentes classes pharmacologiques : bêta-bloquants, antiépileptiques, inhibiteurs calciques, antagonistes de la sérotonine, etc. Lors du choix thérapeutique, il convient de tenir compte de la sévérité de la migraine, d'éventuelles comorbidités et des effets secondaires éventuels des médications envisagées.

La migraine menstruelle est un problème fréquent qui est à l'origine d'une invalidité importante. Par rapport à la migraine non menstruelle, les crises de migraine menstruelle sont plus sévères, d'une durée plus longue et résistante aux analgésiques. Les analgésiques simples et les anti-inflammatoires non stéroïdiens en association avec des antiémétiques

peuvent être utilisés en première intention. S'ils restent inefficaces, on recommande le recours aux triptans. Si la crise migraineuse récidive dans les 24 heures, on peut administrer une seconde dose du triptan choisi. Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prophylaxie de la migraine menstruelle.

Pendant la grossesse, le paracétamol est la préparation de premier choix dans le traitement aigu de la migraine et le propranolol est la préparation de prédilection dans le traitement prophylactique.

La migraine chez l'enfant est différente de chez l'adulte et se caractérise par des crises nettement plus courtes (minimum une heure) et une localisation bilatérale. Le niveau de preuve relatif à la prescription de certains médicaments est faible. En traitement d'attaque, le paracétamol et l'ibuprofène sont proposés et en traitement prophylactique, la flunarizine, le propranolol et le topiramate. Les triptans ne peuvent pas être utilisés chez l'enfant et peuvent éventuellement être prescrits aux adolescents dès l'âge de 12 ans.





