

# **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»

# Réunion de consensus

26 novembre 2009

**Rapport du jury**  
Texte complet (version longue)

## **L'usage efficient des médicaments dans le 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 Tervuren 211, 1150 Bruxelles

# Réunion de consensus

26 novembre 2009

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

### Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be): "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" : <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm> ).

## **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)

# Introduction

Le jeudi 26 novembre 2009, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage efficient des médicaments dans le traitement de la migraine.

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 :

## **Tableau 1:** Signaux d'alerte (Domus Medica)

### Recommandation

Le médecin traitant a lieu de s'inquiéter face aux signaux d'alerte suivants (liste non limitative) (GRADE 1C):

- 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);
- 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) ;

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

- 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 (GRADE 1C).

Dans ce tour d'horizon succinct, seuls les critères diagnostiques de la migraine sans et avec aura sont repris (Tableau 2). Le Tableau 3 fournit un aperçu des différents types de migraine. 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.

La prévalence et l'incidence de la migraine sont très élevées, comme le montrent les graphiques ci-dessous (graphiques 1 et 2). Tant les études cliniques que les études de population ont en outre 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 hémiplégiques 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 (Lipton 2007). 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 (Tfelt-Hansen 2000):

- 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.

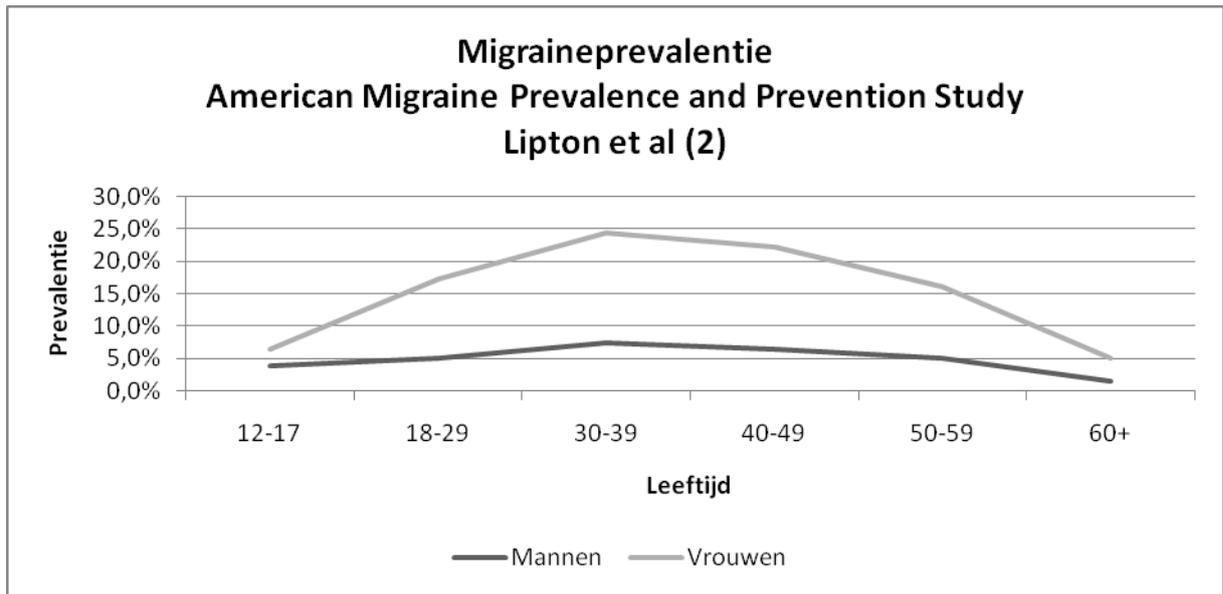
**Tableau 2:** Vue d'ensemble de la migraine

- 1.1. Migraine sans aura
- 1.2. Migraine avec aura
  - 1.2.1. aura typique avec céphalées avec caractéristiques migraineuses
  - 1.2.2. aura typique avec céphalées sans caractéristiques migraineuses
  - 1.2.3. aura typique sans céphalées
  - 1.2.4. migraine hémiplégique familiale
  - 1.2.5. migraine sporadique hémiplégique
  - 1.2.6. migraine basilaire
- 1.3. Syndromes périodiques chez l'enfant (précurseurs de la migraine)
  - 1.3.1. vomissements cycliques
  - 1.3.2. migraine abdominale
  - 1.3.3. vertige paroxystique bénin
- 1.4. Migraine rétinienne
- 1.5. Complications de la migraine
  - 1.5.1. migraine chronique
  - 1.5.2. statut migraineux
  - 1.5.3. aura persistante sans infarctus
  - 1.5.4. infarctus migraineux
  - 1.5.5. crise d'épilepsie provoquée par une migraine
- 1.6. Migraine probable
  - 1.6.1. migraine probable sans aura
  - 1.6.2. migraine probable avec aura
  - 1.6.3. migraine probable chronique

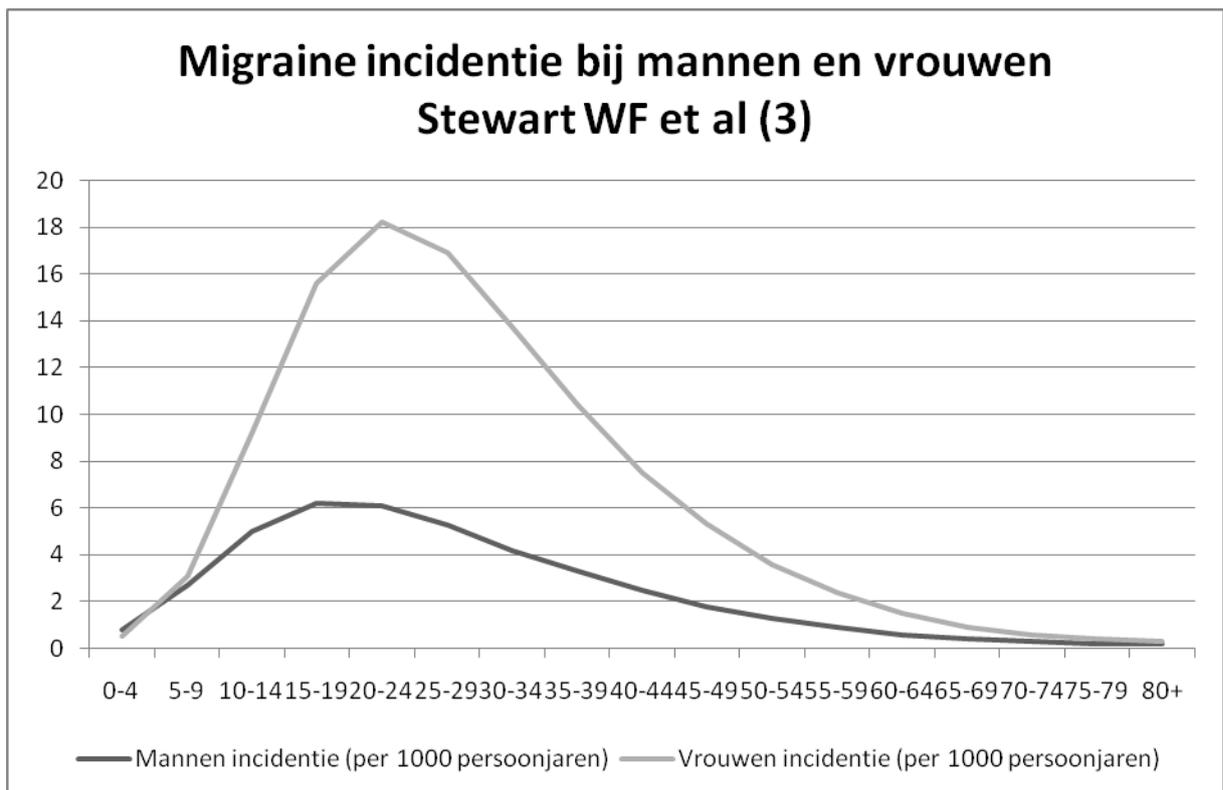
### **Tableau 3:** Critères de diagnostic

- 1.1. Migraine sans aura
  - A. Au minimum 5 crises répondant aux critères B et C
  - B. Les céphalées durent de 4 à 72h (sans traitement ou échec du traitement)
  - C. Les céphalées présentent au moins deux des caractéristiques suivantes :
    - localisation unilatérale
    - de nature pulsatile (aligner)
    - douleur d'intensité modérée à sévère
    - intensification à cause d'une activité physique de routine ou l'évitement de celle-ci
  - D. Durant les céphalées, présence d'un des symptômes d'accompagnement suivants :
    - nausée et/ou vomissements
    - photo- et phonophobie
  - E. Non attribuée à une autre pathologie
  
- 1.2. Migraine avec aura
  - A. Au minimum deux crises répondant au critère B
  - B. L'aura de la migraine répond aux critères B et C pour un des sous-groupes 1.2.1 à 1.2.6
  - C. Non attribuée à une autre pathologie
  - 1.2.1. Aura typique avec céphalées présentant des caractéristiques migraineuses
    - A. Au minimum deux crises répondant aux critères B et C
    - B. L'aura présente au moins un des symptômes suivants, mais sans atteinte motrice:
      - symptômes visuels totalement réversibles, y compris des phénomènes positifs (scintillements, petits points étincelants et zigzags) et/ou des phénomènes négatifs (perte de la vision)
      - symptômes sensitifs totalement réversibles, y compris des phénomènes positifs (paresthésies) et/ou des symptômes négatifs (hypotonie musculaire)
      - trouble du langage dysphasique totalement réversible
    - C. Au minimum deux des symptômes suivants :
      - symptômes visuels homonymes et/ou symptômes sensoriels unilatéraux
      - Au moins un symptôme d'aura qui se développe progressivement en  $\geq 5$  min et/ou plusieurs symptômes d'aura qui se succèdent en séquence en  $\geq 5$  min
    - D. Céphalées, répondant aux critères B-D pour le 1.1 *Migraine sans aura*, débutant pendant la phase d'aura ou lui succédant dans les 60 minutes
    - E. Non attribuée à une autre pathologie
  
  - 1.2.2. Aura typique avec céphalées sans caractéristiques migraineuses
  
  - 1.2.3. Aura typique sans céphalées
  
  - 1.2.4. Migraine hémiplégique familiale
  
  - 1.2.5. Migraine hémiplégique sporadique
  
  - 1.2.6. Migraine de type basilaire

**Graphique 1:** Prévalence de la migraine (Lipton 2007)



**Graphique 2:** Incidence de la migraine (Stewart 2008)



## 1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>2</sup>).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 26 novembre 2009. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

---

<sup>2</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5

## **2. GRADE:**

### **- Niveaux de preuve attribués aux conclusions**

### **- Niveaux de recommandation**

#### **Niveaux de preuve**

##### **A. Niveau de preuve élevé**

signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

##### **B. Niveau de preuve modéré**

signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non convergents.

##### **C. Niveau de preuve faible**

signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

#### **Niveaux de recommandation**

##### **1. Forte recommandation**

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

##### **2. Faible recommandation**

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

### 3. Guides de pratique<sup>3</sup> :

- Niveaux de preuve
- Niveaux de recommandation

#### EFNS

#### Système de classification des preuves pour une intervention thérapeutique

Classe I	Essai clinique prospectif, randomisé et contrôlé suffisamment puissant avec évaluation en aveugle des résultats et réalisé au sein d'une population représentative ; ou une synthèse méthodique suffisamment puissante d'essais cliniques prospectifs, randomisés et contrôlés avec évaluation en aveugle des résultats au sein de populations représentatives. Les critères suivants sont exigés : (a) randomisation et secret d'attribution (b) critère(s) de jugement primaire(s) clairement définie(s) (c) critères d'exclusion/d'inclusion clairement définis (d) prise en compte adéquate des abandons et permutations avec des chiffres suffisamment bas pour réduire au minimum le risque de biais (e) les caractéristiques de base pertinentes sont présentées et sont globalement équivalentes entre les groupes de traitement ou bien il existe une correction statistique adéquate pour les différences.
Classe II	Etude de cohorte prospective avec groupes appariés dans une population représentative avec évaluation en aveugle des résultats répondant aux critères (a) à (e) exposés ci-dessus ou un essai randomisé contrôlé dans une population représentative ne répondant pas à un des critères (a) à (e).
Classe III	Tous les autres essais contrôlés (y compris des contrôles historiques ou avec les patients faisant office de propres contrôles) au sein d'une population représentative, dans lesquels l'évaluation des résultats est indépendante du traitement du patient.
Classe IV	Preuves provenant d'études non contrôlées, de séries de cas, de rapports de cas ou d'un avis d'expert.

#### Classification des recommandations

Niveau A	Une classification de Niveau A (certainement efficace, inefficace ou délétère) exige au moins une étude probante de Classe I ou au minimum deux études de Classe II cohérentes et convaincantes.
Niveau B	Une classification de Niveau B (probablement efficace, inefficace, ou délétère) exige au moins une étude probante de Classe II ou des preuves incontestables de Classe III.
Niveau C	Une classification de Niveau C (peut-être efficace, inefficace, ou délétère) exige au minimum deux études probantes de Classe III.

<sup>3</sup> Repris de l'étude de la littérature faite par vzw Farmaka asbl

## SIGN

### Niveaux de preuve

1++	Méta analyses de qualité supérieure, synthèses méthodiques de RCT ou RCT avec un très faible risque de biais
1+	Méta analyses, synthèses méthodiques de RCT ou RCT avec un très faible risque de biais
1-	Méta analyses, synthèses méthodiques de RCT ou RCT avec un risque très élevé de biais
2++	Synthèses méthodiques de qualité supérieure d'études cas-témoins de cas ou d'études de cohortes. Etudes cas-témoins ou de cohortes de qualité supérieure à très faible risque de confusion ou de biais et avec une forte probabilité de relation de causalité.
2+	Etudes cas-témoins ou de cohortes bien menées à faible risque de confusion ou de biais et avec une probabilité modérée de relation de causalité
2-	Etudes cas-témoins ou de cohortes à risque élevé de confusion ou de biais et avec un risque important que la relation ne soit pas de causalité.
3	Etudes non analytiques, par exemple, des rapports de cas, des séries de cas.
4	Avis d'expert

### Niveaux de recommandation

Note: le niveau de recommandation a trait à la puissance des preuves sur lesquelles se fonde la recommandation. Il ne reflète pas l'importance clinique de la recommandation.

A	Au minimum une méta-analyse, une synthèse méthodique ou un RCT de niveau 1++, et directement applicable à la population-cible ; <i>ou</i> Un ensemble de preuves A essentiellement constitué d'études notées 1+, directement applicable à la population-cible et montrant une cohérence globale des résultats
B	Un ensemble de preuves comprenant des études notées 2++, directement applicables à la population-cible et montrant une cohérence globale des résultats ; <i>ou</i> Des preuves extrapolées d'études notées 1++ ou 1+
C	Un ensemble de preuves comprenant des études notées 2+, directement applicables à la population-cible et montrant une cohérence globale des résultats ; <i>ou</i> Des preuves extrapolées d'études notées 2++
D	Niveau de preuve 3 ou 4; <i>ou</i> Des preuves extrapolées d'études notées 2+

## 4. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

### 1. Quel traitement de première intention est-il efficace en cas de crise de migraine ?

- Quels médicaments /quelles associations de médicaments ?
- Doit-on tenir compte, pour ce traitement, de la gravité de la migraine ou du type de migraine (avec ou sans aura) ?
- Quelle doit être la posologie ?
- Quelles mesures de précaution sont-elles nécessaires ?

### 2. Quel traitement est-il efficace en cas d'échec d'un traitement de première intention ?

- Si l'efficacité d'un traitement de première intention est insuffisante lors d'une crise quelle est la meilleure politique à suivre en cas de récurrence : recommencer le même traitement ou opter directement pour un médicament de deuxième intention ?
- Quelle est la place exacte des triptans administrés par voie nasale ou sous-cutanée ?
- Quelle place pour les dérivés de l'ergot (par voie orale, nasale, rectale et/ou sous-cutanée/intramusculaire) ?

### 3. Quel est le traitement préventif efficace de la migraine ?

- Quels sont les critères pour instaurer un traitement préventif individualisé ?
- Quels médicaments/ quelles associations de médicaments ?
- Existe-t-il des différences en matière de traitement préventif selon le type de migraine ?
- Existe-t-il une progression dans le traitement ?
- Certains médicaments sont-ils à préférer ?
- Comment optimiser un traitement préventif en fonction de la réponse ?
- Quelle doit être la posologie ?
- Quelle doit être la durée d'un traitement préventif ?
- Quelles mesures de précaution sont-elles nécessaires ?
- Existe-t-il un effet de classe pour ce qui concerne les  $\beta$ -bloquants et/ou les antiépileptiques ?
- Quelle place actuellement pour le méthysergide, le pizotifène et/ou l'oxétorone ?

### 4. Quelles sont les mesures spécifiques à prendre dans le traitement de la migraine chez la femme ?

- En rapport avec la migraine menstruelle ?
- Quelles sont les précautions spécifiques à respecter pendant la grossesse ?

### 5. Quels sont les particularités de la migraine chez les enfants et les adolescents ?

## 5. 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

## **6. Aperçu des spécialités**

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre belge d'information pharmaceutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

## 7. Définitions

### ***Incidence***<sup>4</sup> :

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas de maladies au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

### ***Prévalence***<sup>5</sup> :

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

---

<sup>4</sup> Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

<sup>5</sup> Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

# Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 26 novembre 2009, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

## 1. Quel traitement de première intention est-il efficace en cas de crise de migraine ?

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

#### 1.1.1. 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.

Dans les plupart des études, l'efficacité a été examinée à la lumière des critères suivants :

- Le patient doit être soulagé de la douleur dans les deux heures qui suivent la prise du médicament.
- Une amélioration des céphalées doit être intervenue, de « modérée à sévère » à « légère à absente » après deux heures.
- L'efficacité doit être constante dans deux crises sur trois, il ne doit pas y avoir de récurrence de céphalée et le traitement médicamenteux ne doit pas se poursuivre dans les 24 heures qui suivent un traitement couronné de succès.

#### 1.1.1.1. Que disent les recommandations du rapport de synthèse ?

L'étude méthodique de la littérature a inclus deux lignes directrices pour le traitement de la crise migraineuse aiguë chez l'adulte.

La recommandation de l'EFNS préconise le recours à l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le naproxène, le diclofénac, le paracétamol et l'acide acétylsalicylique + paracétamol + caféine dans le traitement de la crise migraineuse légère et modérée (Niveau A). De même, métamizole, phénazone et l'acide tolfénamique sont recommandés (Niveau B), mais en raison de leurs effets indésirables, ces molécules ne sont pas conseillées dans notre pays.

La recommandation SIGN recommande AINS suivants : aspirine 900 mg (Niveau A), ibuprofène 400 mg (Niveau A), (diclofénac, naproxène, flurbiprofène, acide tolfénamique; sont recommandés sur la base de l'expertise clinique du groupe de recommandations), paracétamol 1000 mg est recommandé dans les crises migraineuses légères à modérées (Niveau B).

### 1.1.1.2. Que disent les études du rapport de synthèse ?

Un résumé des médicaments étudiés par ces études figure dans le tableau ci-dessous. De ce tableau, il ressort qu'il existe différents médicaments qui ont un effet bénéfique prouvé dans le traitement de la migraine aiguë : paracétamol, acide acétylsalicylique, AINS (ibuprofène, diclofénac, naproxène), triptans (qui seront abordés en détail plus loin dans le présent rapport) et diverses associations médicamenteuses.

**Tableau 4:** Médicaments dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (Résumé des études: K. Paemeleire (groupe bibliographique))

	% verum 2 heures disparition de la douleur (avec le placebo)	% verum 2 heures disparition de la douleur (sans le placebo)
<b>PARACETAMOL</b> 1000 mg	22 (11)	11
<b>ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE</b>		
acide acétylsalicylique 650-1000 mg PO	14-29 (6-17)	8-12
<b>AINS</b>		
ibuprofène 200 - 1200 mg	15-33 (2-13)	13-20
diclofénac 50 - 100 mg	24-45 (12-25)	12-20
naproxène 750 - 1250 mg	?	?
<b>TRIPTANS</b>		
Voie orale	~30-40 (5-10)	~ 25-30
Sumatriptan SC	48-57 (18-19)	30-38
<b>ERGOTAMINE + CAFEINE</b>	?	?
<b>DIHYDROERGOTAMINE (Nasale/PO)</b>	?	?
<b>ASSOCIATIONS</b>		
paracétamol 400 mg + acide acétylsalicylique 500 mg	?	?
paracétamol 400-500 mg + acide acétylsalicylique 500 mg + caféine 100-130 mg	21 (7)	14
sumatriptan 50 mg + naproxène 500 mg	30-34 (6-10)	24

#### Explication du tableau des médicaments :

##### Paracétamol

##### *Paracétamol versus placebo:*

Le paracétamol est plus efficace que le placebo dans le traitement de la crise migraineuse aiguë. Pour tous les événements-cibles, le paracétamol obtient un résultat nettement supérieur au placebo. Pour ce qui concerne l'événement-cible 'disparition de la douleur après 2 heures', le paracétamol n'est que faiblement supérieure au placebo.

(Lipton 2000a, Hoernecke 1993, Diener 2005, Freitag 2008b)

##### AINS

##### *Acide acétylsalicylique versus placebo:*

L'acide acétylsalicylique obtient un meilleur score que le placebo pour pratiquement tous les événements-cibles (disparition de la douleur après 2 heures, soulagement de la douleur après 2 heures, recours à un médicament pour un traitement d'urgence). Il semble n'y avoir aucune différence dans la récurrence ou l'intensification des céphalées. Dans toutes les études, la dose d'acide

acétylsalicylique était de 900-1000 mg. Les différents modes d'administration n'ont pas été comparés entre eux. On ne peut donc pas se prononcer sur le mode d'administration. (Tfelt-Hansen 1984, Lange 2000, MacGregor 2002, Boureau 1994, Diener 2004b, Lipton 2005, Diener 2005, Diener 2004a)

#### ***Acide acétylsalicylique en intraveineuse versus placebo:***

Une seule étude de qualité supérieure montre que l'administration intraveineuse de 1000 mg d'acide acétylsalicylique est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles les plus importants (disparition de la douleur après 2 heures, soulagement de la douleur après 2 heures, recours à un médicament pour le traitement d'urgence). Le recours à un médicament d'urgence est très faible par rapport aux autres études. Au niveau de la recrudescence des céphalées, il n'y a pas de différence avec le placebo.

(Diener 1999)

#### ***Acide acétylsalicylique versus paracétamol:***

Des données très limitées émanant d'une seule étude de qualité médiocre ne montrent pas de différence d'efficacité importante pour aucun des événements-cibles.

(Diener 2005)

#### ***Caféine versus paracétamol:***

En raison de la mauvaise qualité des études, il est difficile de se prononcer à propos de l'efficacité de la caféine. Les rapports disponibles ne montrent d'effet significatif sur aucun des événements-cibles. Dans ces études, la dose de caféine était de 100 mg.

(Tokola 1984, Diener 2005)

#### ***L'ibuprofène versus placebo:***

Dans ces études, des doses de 200 à 1200 mg d'ibuprofène ont été évaluées. Il ressort de ces travaux que l'ibuprofène est plus efficace que le placebo au niveau du soulagement des symptômes de la migraine en ce qui concerne le nombre de patients chez qui la migraine a complètement disparu après 2 heures, le nombre de patients chez qui la douleur s'est atténuée après 2 heures et le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence. Ces études ne rapportent aucun élément sur la rapidité d'action et le nombre de patients toujours soulagés de leur douleur après 24 heures.

(Kellstein 2000, Havanka-Kanniainen 1989, Codispoti 2001, Sandrini 1998, Diener 2004a, Goldstein 2006, Suthisisang 2007, Misra 2007)

#### ***Diclofénac versus placebo:***

Le diclofénac est plus efficace que le placebo au niveau du soulagement des symptômes de la migraine, aussi bien en ce qui concerne le nombre de patients chez qui la migraine a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur s'est atténuée après 2 heures, le nombre de patients toujours soulagés de leur douleur après 24 heures et le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence. Aucune information n'est disponible sur la rapidité d'action. Dans ces études, on a comparé des doses de 50 à 100 mg.

(Massiou 1991, Dahlöf 1993a, Diclofénac-K 1999, Diener 2006, Vecsei 2007 (p.o.), Bigal 2002 (IM))

#### ***Le naproxène versus placebo:***

Le naproxène est peut-être plus efficace que le placebo (études de qualité très médiocre). Dans deux études moins récentes, à la méthodologie lacunaire, un effet significatif avait été mis en évidence. A chaque fois, les doses comparées étaient de 750- 825 mg.

(Nestvold 1985, Sargent 1988)

### ***Diclofénac 75 mg IM versus paracétamol 500 mg IM:***

Une seule dose en intramusculaire de diclofénac se montre plus efficace qu'une dose intramusculaire de paracétamol. Le pourcentage de patients dont la douleur s'est atténuée après 35 minutes était inférieur dans le groupe traité avec diclofénac en IM. Le nombre de patients chez qui la douleur avait complètement disparu après 2 heures et le nombre de médicaments utilisés pour traitement d'urgence n'ont pas été rapportés.

(Karachalios 1992)

### ***L'ibuprofène 400 mg versus acide acétylsalicylique 1000 mg:***

Aucune différence en termes d'efficacité n'a été mise en évidence entre ces deux molécules pour ce qui concerne les événements-cibles. La fréquence de récurrence des céphalées était également la même dans les deux groupes.

(Diener 2004a)

## **Associations**

Seules les associations efficaces sont reprises ici.

### ***Acide acétylsalicylique 650 – 900 mg + métopropramide 10 mg versus placebo:***

L'acide acétylsalicylique associé à métopropramide est plus efficace que le placebo pour la plupart des événements-cibles.

(Tfelt-Hansen 1984, Chabriat 1994, Tfelt-Hansen 1995, Henry 1995)

### ***Paracétamol 400 mg + acide acétylsalicylique 500 mg versus placebo:***

L'association de paracétamol et d'acide acétylsalicylique à une dose inférieure est plus efficace que le placebo.

(Diener 2005)

### ***Paracétamol 400-500 mg + acide acétylsalicylique 500 mg + caféine 100-130 mg versus placebo:***

Cette association est plus efficace que le placebo.

(Lipton 1998, Goldstein 2005, Diener 2005, Goldstein 2006)

### ***Paracétamol 500 mg + acide acétylsalicylique 500 mg + caféine 130 mg versus l'ibuprofène 400 mg:***

L'association de paracétamol + acide acétylsalicylique + caféine semble plus efficace que l'ibuprofène.

(Goldstein 2006)

### ***Paracétamol 400 mg + codéine 25 mg versus placebo:***

L'association de paracétamol et de codéine est plus efficace que le placebo pour pratiquement tous les événements-cibles étudiés, sauf pour l'événement-cible « disparition de la douleur dans les 2 heures ».

(Boureau 1994)

### ***Paracétamol 400 mg + codéine 25 mg versus acide acétylsalicylique 1000 mg:***

L'association de paracétamol et de codéine et l'acide acétylsalicylique semblent aussi efficaces.

(Boureau 1994)

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

Une étude ouverte et randomisée de grande envergure (voir Tableau 5), 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.

**Tableau 5:** L'invalidité dans les stratégies de soins (Lipton 2000b)

Stratégie	Soins par paliers par rapport à toutes les crises	Soins par paliers par crise	Soins par paliers
% disparition totale de la douleur	(n=271): 40,6%	(n=285): 36,4%	(n=297): 52,7%
	Crises 1 à 3: acide acétylsalicylique	Dans chaque crise: acide acétylsalicylique	Crises légères: acide acétylsalicylique
	Crises 4 à 6: triptan (si nécessaire)	Si nécessaire : suivie d'un triptan	Crises sévères : triptan

**Tableau 6:** Schéma thérapeutique avec la méthode des soins stratifiés

Palier	Médicaments
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

#### 1.1.2.1. 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 :

- acide acétylsalicylique (Tfelt-Hansen 1984, Lange 2000, MacGregor 2002, Boureau 1994, Diener 2004b, Lipton 2005, Diener 2005, Diener 2004a),
- ibuprofène (Kellstein 2000, Havanka-Kanniainen 1989, Codispoti 2001, Sandrini 1998, Diener 2004, Goldstein 2006, Suthisisang 2007, Misra 2007)
- diclofénac (Massiou 1991, Dahlof 1993, Diclofénac-K 1999, Diener, 2005, Vecsei 2007 (p.o.), Bigal 2002 (IM)).

Pour le naproxène (Nestvold 1985, Sargent 1988), on dispose d'un peu moins de preuves.

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.

Si nécessaire, on peut adjoindre à l'antalgique un antiémétique (domperidone, métoclopramide). L'antiémétique prévient la stase gastrique et on suppose aussi qu'il favorise la résorption de l'antalgique. (Niveau B pour métoclopramide et domperidone)

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.

Le choix de diclofénac potassique et de naproxène sodique ([www.e-compendium.be](http://www.e-compendium.be)) est motivé par leur profil d'action légèrement plus rapide.

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

### **1.1.2.2. 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.

### **1.1.3. Traitement avec des antiémétiques**

#### **1.1.3.1. Que disent les recommandations ?**

EFNS: Les antiémétiques sont recommandés en cas de nausées et dans le but de prévenir d'éventuels vomissements en cas de crise migraineuse. Il est également reconnu que les antiémétiques améliorent la résorption des autres médicaments. (Niveau B pour métoclopramide et domperidone)

SIGN:

- Les antiémétiques per os et par voie rectale peuvent être utilisés dans le traitement des crises migraineuses dans le but d'atténuer les symptômes de nausées et de vomissements tout en stimulant la vidange gastrique. (Niveau D).
- L'association de métoclopramide et acide acétylsalicylique peut être utilisée en cas de crise (Niveau B).
- Des associations fixes d'antalgiques et d'antiémétiques peuvent être utilisées en cas de crise (Niveau B).
- Le métoclopramide en injection intraveineuse peut être utilisé en cas de crise migraineuse aiguë. (Niveau B)

#### **1.1.3.2. Que disent les études ?**

##### **Métoclopramide versus placebo:**

Le métoclopramide pourrait avoir un léger effet analgésique lorsqu'il est administré en injection intramusculaire ou en intraveineuse. Les études sur la question sont toutefois de qualité médiocre. (Tokola 1984)

### 1.1.3.3. Que dit le jury ?

Nous recommandons 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 et métoclopramide se valent. Il est préférable de prendre l'antiémétique dix à quinze minutes avant la prise de l'analgésique.

**Tableau 7:** Schéma thérapeutique avec les antiémétiques

Antiémétiques	Posologie	Mode d'administration
Domperidone	20 mg	Voie orale, sirop, suppositoire
Métoclopramide	10 mg	Voie orale, sirop, suppositoire

### 1.1.4. Traitement avec les dérivés de l'ergotamine

#### 1.1.4.1. Que disent les recommandations ?

EFNS: l'utilisation des dérivés de l'ergotamine doit être limitée aux patients souffrant de crises migraineuses prolongées ou chez qui les céphalées migraineuses connaissent une recrudescence ou surviennent quelques heures après la prise d'un antalgique ou d'un triptan. Seuls le tartrate d'ergotamine et la dihydro-ergotamine 2mg (voie orale ou suppositoire) (pas de niveau de preuve mentionné) seraient suffisamment efficaces.

SIGN: L'ergotamine n'est pas recommandée aux patients souffrant de crise migraineuse aiguë (Niveau A).

#### 1.1.4.2. Que disent les études ?

##### L'ergotamine 5 mg PO versus placebo:

Les études sur l'ergotamine sont de qualité très médiocre. Nous n'avons retenu qu'une seule étude (contenant très peu de données) dans le présent rapport de synthèse de l'avis de laquelle l'ergotamine serait nettement plus efficace que le placebo pour l'événement-cible 'soulagement des céphalées'.  
(Dahlöf 1993b)

##### L'ergotamine 2-6 mg + caféine versus placebo:

Sur un total de sept études, il ressort de deux d'entre elles que l'ergotamine associée à la caféine serait nettement plus efficace que le placebo pour l'événement-cible 'soulagement des céphalées'. Une fois de plus, les études sont de qualité très médiocre.  
(Sargent 1988, Dahlöf 1993)

##### Dihydro-ergotamine 2-3 mg par voie intranasale versus placebo:

Des études, il ressort que l'administration intranasale de dihydro-ergotamine est plus efficace que le placebo. Toutefois, la méthodologie de ces études présentant des lacunes, il est malaisé d'évaluer l'ampleur de l'effet.  
(Ziegler 1994, DNSMI 1995, Gallagher 1996)

### **Dihydro-ergotamine 2-5 mg per os versus différents traitements :**

En raison de la qualité médiocre des études, nous ne savons pas clairement à quelles valeurs nous devons associer les résultats.

(Pradalier 1995, Hoernecke 1993)

### **Ergotamine 0,5 mg (SC) versus acide acétylsalicylique 555 mg (IV):**

Les preuves sont insuffisantes en raison de la qualité médiocre de l'étude.

(Limmroth 1999)

### **Ergotamine 2-3 mg + caféine versus naproxène:**

Les preuves sont insuffisantes en raison de la qualité très médiocre de l'étude.

(Treves 1992, Sargent 1988, Pradalier 1985)

#### **1.1.4.3. Que dit le jury ?**

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.

## **1.2. 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. (Bates 1994)

## **1.3. Quelle posologie ?**

Pour les références, nous vous renvoyons aux études reprises ci-dessus et extraites de l'étude méthodique.

**Tableau 8:** Aperçu de la posologie

<b>Médicament</b>	<b>Posologie</b>
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	
Paracétamol 400 mg + codéine 25 mg	

## 1.4. Quelles mesures de sécurité ?

### 1.4.1. A propos de l'utilisation des AINS

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

Ulcère gastroduodénal  
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.

### 1.4.2. A propos de l'utilisation du paracétamol

#### 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.

### 1.4.3. A propos de l'utilisation de métoclopramide

#### 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.

### 1.4.4. A propos de l'utilisation des triptans

Nous vous renvoyons au chapitre suivant.

### 1.4.5. A propos de l'utilisation de la caféine

La caféine agit en stimulant le système nerveux central et le système cardiovasculaire.

### 1.4.6. A propos de l'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle

Nous énonçons ci-après les principaux effets indésirables 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 ocytocique.
- 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-il efficace en cas d'échec d'un traitement de première intention ?

### 2.1. Quel traitement est-il efficace en cas d'échec d'un traitement de première intention ?

#### 2.1.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?

- Les triptans par voie orale sont recommandés dans le traitement aigu chez les patients présentant tous les aspects de gravité de la migraine si les crises antérieures n'ont pas été jugulées en utilisant des analgésiques simples (SIGN (Niveau A)).
- Si un patient ne réagit pas à un triptan, il convient de lui en proposer un autre (SIGN (Niveau B)). Un triptan peut être efficace alors qu'un autre ou plusieurs autres ne l'ont pas été (EFNS (pas de Niveau)).
- L'efficacité de tous les triptans a été établie par des études de grande envergure contrôlées par placebo. (EFNS (Niveau A)).
- L'almotriptan 12.5 mg, l'élétriptan 40-80 mg ou le rizatriptan 10 mg sont les triptans oraux de prédilection dans la migraine aiguë (SIGN (Niveau A)).
- Il existe des preuves selon lesquelles plus tôt on prend des triptans, meilleure est leur efficacité (EFNS (pas de Niveau)); les triptans doivent être pris dès le début, ou juste après, de la phase de céphalées de la crise migraineuse (SIGN (Niveau D)).
- Il n'existe pas de preuve selon lesquelles les différentes formes d'administration orales (comprimés à dissolution rapide, wafer forms ou les formes à libération rapide) agissent plus rapidement que les autres (EFNS (pas de Niveau)).
- Le zolmitriptan par voie nasale ou le sumatriptan en sous-cutanée devraient être envisagés dans la migraine sévère ou lorsque les vomissements empêchent l'administration orale ou dans le cas où les triptans par voie orale se sont révélés inefficaces (SIGN (expérience clinique du groupe recommandations)).
- L'association de sumatriptan 50-100 mg et de naproxène sodium 500 mg peut se révéler utile dans la migraine aiguë, notamment si les crises prolongées sont associées à une récurrence (SIGN (Niveau C)).

#### 2.1.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?

##### (Tous) les triptans sont-ils plus efficaces que le placebo ?

L'**almotriptan 12,5 mg** est plus efficace que le placebo au niveau du soulagement des symptômes de la migraine (Pascual 2000, Dahlöf 2001, Dowson 2002, Mathew 2007, Goadsby 2008). L'almotriptan est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures, ceux chez qui la douleur n'a pas réapparu après 24 heures et le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence.

GRADE: niveau de preuve élevé

La supériorité de l'**almotriptan** sur le placebo pour ces événements-cibles a également été constatée lorsqu'il est administré **de manière précoce**, soit dans l'heure qui suit l'apparition de la migraine (Mathew 2007, Goadsby 2008). En outre, selon une étude, une administration précoce irait de pair avec une efficacité accrue par rapport à une administration tardive (Goadsby 2008).

GRADE: niveau de preuve élevé

L'**élétriptan 40 mg** est plus efficace que le placebo au niveau du soulagement des symptômes de la migraine (Pascual 2007 (méta-analyse)). L'élétriptan est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heu-

res, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures, ceux chez qui la douleur est réapparue dans les 24 heures et le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence.

GRADE : niveau de preuve modéré

La supériorité de l'**élétriptan 40 mg** par rapport au placebo pour ces événements-cibles a également été constatée lorsqu'il élétriptan est administré en **phase précoce**, soit dans l'heure qui suit l'apparition de la migraine (Brandes 2005).

GRADE : niveau de preuve modéré

D'une seule étude, il ressort qu'**élétriptan fortement dosé (80 mg)**, administré durant la phase d'aura de la migraine, n'a aucun impact sur l'apparition de la céphalée dans les six heures (Olesen 2004).

GRADE : niveau de preuve faible

**Frovatriptan 2,5 mg** est plus efficace que le placebo au niveau du soulagement des symptômes de la migraine (Pascual 2007 (méta-analyse)). Frovatriptan est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures et ceux chez qui la douleur est réapparue dans les 24 heures. Le recours aux médicaments pour un traitement d'urgence n'a pas été rapporté.

GRADE : niveau de preuve élevé

La supériorité de **frovatriptan** par rapport au placebo en ce qui concerne la disparition totale de la douleur après 2 heures, a aussi été constatée lorsque frovatriptan est administré au cours de la **phase précoce**, lorsque la douleur est encore bénigne. (Cady 2004). Les autres événements-cibles n'ont pas été rapportés.

GRADE : niveau de preuve modéré

**Le naratriptan 2,5 mg** est plus efficace par rapport au placebo pour le soulagement des symptômes de la migraine (Ashcroft 2004 (méta-analyse), Garcia-Ramos 2003, Stark 2000). Le naratriptan est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures et ceux chez qui la douleur n'a pas réapparue après 24 heures. Le recours aux médicaments pour un traitement d'urgence n'a pas été rapporté.

GRADE: niveau de preuve élevé

**Le rizatriptan 10 mg** en compr. est plus efficace par rapport au placebo pour le soulagement des symptômes de la migraine (Pascual 2007 (méta-analyse)). Le rizatriptan est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : le nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures, et ceux chez qui la douleur a réapparue dans les 24 heures. Le recours aux médicaments pour un traitement d'urgence n'a pas été rapporté.

GRADE : niveau de preuve élevé

**Le rizatriptan 10 mg compr. fondant** est plus efficace par rapport au placebo pour le soulagement des symptômes de la migraine (Pascual 2007 (méta-analyse), Freitag 2008a). Le rizatriptan est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures, et ceux chez qui la douleur a réapparue dans les 24 heures. Le recours aux médicaments pour un traitement d'urgence n'a pas été rapporté.

GRADE : niveau de preuve modéré

La supériorité de **rizatriptan en comprimés et en comprimés instant** par rapport au placebo a également été constatée lorsque le rizatriptan est administré au cours de la **phase précoce**, dans l'heure qui suit l'apparition de la migraine, pour événement-cible « disparition totale de la douleur après 2 heures » (Mathew 2004, Cady 2006, Cady 2009).

GRADE : niveau de preuve élevé

**Le sumatriptan en compr. 50 et 100 mg** est plus efficace que le placebo pour le soulagement des symptômes de la migraine (Pascual 2007 (méta-analyse), Ishkanian 2007). Le sumatriptan est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur

a complètement disparu après 2 heures et ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures. Pour ce qui concerne le nombre de patients chez qui la douleur n'a pas réapparu dans les 24 heures et le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence, aucune différence significative n'a été observée.

GRADE : niveau de preuve modéré

La supériorité de **sumatriptan en compr. 50 et 100 mg** par rapport au placebo a également été constatée lorsque le sumatriptan est administré au cours de la **phase précoce**, dans l'heure qui suit l'apparition de la migraine, pour événement-cible 'disparition totale de la douleur après 2 heures' (Winner 2005a, Jelinski 2006).

GRADE : niveau de preuve modéré

**Le sumatriptan 50 et 100 mg en comprimés. instant** est plus efficace que le placebo pour le soulagement des symptômes de la migraine (Pascual 2007 (méta-analyse)). Le sumatriptan est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures, et ceux chez qui la douleur a réapparu dans les 24 heures. Le recours aux médicaments pour un traitement d'urgence n'a pas été rapporté.

GRADE: niveau de preuve modéré

**Le sumatriptan 10 et 20 mg spray nasal** est plus efficace que le placebo pour le soulagement des symptômes de la migraine (Tfelt-Hansen 1998 (méta-analyse), Ryan 1997, Diamond 1998, Peikert 1999). Le sumatriptan spray nasal est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures et le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence. Les résultats à 24 heures n'ont pas été rapportés.

GRADE: niveau de preuve modéré

**L'administration sous-cutanée de sumatriptan** est plus efficace que le placebo pour le soulagement des symptômes de la migraine (Tfelt-Hansen 1998 (méta-analyse), Wendt 2006, Winner 2006). Le sumatriptan s.c. est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures, ceux chez qui la douleur n'a pas réapparu dans les 24 heures et le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence.

GRADE: niveau de preuve modéré

**Le zolmitriptan 2,5 et 5 mg en compr. et compr. fondant** sont plus efficaces par rapport au placebo pour le soulagement des symptômes de la migraine (Chen 2008 (méta-analyse)). Le zolmitriptan est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures, et ceux chez qui la douleur n'a pas réapparu dans les 24 heures. Le recours aux médicaments pour un traitement d'urgence n'a pas été rapporté.

GRADE: niveau de preuve modéré

**Le zolmitriptan 5 mg spray nasal** est plus efficace par rapport au placebo pour le soulagement des symptômes de la migraine (Chen 2008). Le zolmitriptan est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures, et ceux chez qui la douleur n'a pas réapparu dans les 24 heures. Le recours aux médicaments pour un traitement d'urgence n'a pas été rapporté.

GRADE: niveau de preuve modéré

### Quels triptans sont plus efficace que le placebo en cas de réponse insuffisante au le sumatriptan ?

Chez les patients ayant précédemment eu une réponse insuffisante au le sumatriptan, **l'almotriptan 12,5 mg** s'est révélé plus efficace que le placebo pour l'événement-cible 'disparition complète de la douleur après 2 heures' (Diener 2005).

GRADE: niveau de preuve élevé

Chez les patients ayant précédemment eu une réponse insuffisante au le sumatriptan, **l'élétriptan** s'est révélé plus efficace que le placebo (Färkkilä 2003). L'importance absolue de l'effet diminue lorsque l'on analyse plusieurs crises, par rapport à une seule.

GRADE : niveau de preuve élevé

Chez les patients ayant précédemment eu une réponse insuffisante au le sumatriptan, **le naratriptan** s'est révélé plus efficace que le placebo pour ce qui concerne le nombre de patients chez qui la douleur a régressé après 2 et 4 heures (Stark 2000). Aucune différence significative n'a été observée pour les événements-cibles 'disparition complète de la douleur après 2 heures' et 'recours aux médicaments pour traitement d'urgence'.

GRADE: niveau de preuve élevé

## Les triptans sont-ils plus efficaces que les analgésiques ou les AINS, associés ou pas à des antiémétiques ?

### Triptans versus paracétamol

**Le rizatriptan** est probablement plus efficace que **paracétamol 1000 mg** (Freitag 2008b). En effet, pour tous les événements-cibles, il obtient un meilleur score que le paracétamol. Les différences entre le rizatriptan et le paracétamol ne sont pas tellement importantes et, au sein de cette population réduite, l'importance de ces différences n'est pas claire étant donné que des recouvrements statistiques n'ont été effectués que pour la comparaison avec l'association rizatriptan + paracétamol.

GRADE: niveau de preuve modéré

### Triptans versus paracétamol + domperidone

L'association d'une très faible dose de **paracétamol 500 mg et de domperidone 10 mg** paraît aussi efficace que **le sumatriptan** à une dose de 50 mg (Dowson 2000). Ce constat ressort des résultats peu nombreux que cette unique étude de moindre qualité a rapportés.

GRADE: niveau de preuve faible

### Triptans versus acide acétylsalicylique

**Le sumatriptan** à une dose de **50 mg** paraît aussi efficace que **l'acide acétylsalicylique 1000 mg** dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (Diener 2004a, Diener 2004b). Pour les événements-cibles 'soulagement des troubles céphaliques' et 'recours aux médicaments pour traitement d'urgence', les deux traitements obtiennent un score similaire. Une seule étude a épinglé un avantage en faveur de sumatriptan pour un événement-cible seulement : 'disparition complète de la douleur après 2 heures'. Pour un grand nombre d'événements-cibles, dans les deux études, aucune analyse statistique n'a été réalisée ou rapportée. Nous n'avons pas trouvé d'études comparatives ayant comparé une dose supérieure de sumatriptan (100 mg) et l'acide acétylsalicylique.

GRADE: niveau de preuve faible

Dans une seule étude, **le sumatriptan 6 mg sous-cutanée** s'est révélé plus efficace que **l'acide acétylsalicylique 1000 mg en intraveineuse** (Diener 1999). Pour les principaux événements-cibles (disparition complète de la douleur après 2 heures, régression de la douleur après 2 heures, recours aux médicaments pour traitement d'urgence), le sumatriptan affiche une meilleure efficacité que l'acide acétylsalicylique. Pour ce qui concerne la récurrence des troubles céphaliques après une réponse initiale, aucune différence n'a été observée entre les deux médicaments. La rapidité d'action n'a pas été rapportée. Dans cette étude, l'acide acétylsalicylique est administré en tant que lysine-acide acétylsalicylique. La dose utilisée de 1800 mg est équivalente à 1000 mg d'acide acétylsalicylique.

GRADE: niveau de preuve élevé

## **Triptans versus acide acétylsalicylique + métoclopramide**

La différence d'efficacité entre **le sumatriptan** à une dose de **100 mg** et **l'acide acétylsalicylique + métoclopramide** est faible (Tfelt-Hansen 1995, The Oral Sumatriptan and Aspirine plus Metoclopramide Comparative Study Group 1992). Pour de nombreux événements-cibles, aucune différence significative n'a été observée entre les deux médicaments et il n'y a pas de tendance manifeste en faveur de l'un des deux. Des résultats contradictoires ont été observés aussi bien dans le cadre de l'étude elle-même (entre les résultats pour différents événements-cibles, et entre les résultats pour les différentes crises) qu'entre les diverses études.

Une étude compare le sumatriptan sous la forme sublinguale à action rapide et l'acide acétylsalicylique en poudre diluée dans l'eau : une éventuelle différence de rapidité d'action pourrait-elle avoir influencé les résultats ? Dans un essai, l'acide acétylsalicylique a été administré en tant que lysine-acide acétylsalicylique à une dose équivalente à 900 mg d'acide acétylsalicylique. On ne sait pas s'il existe une différence d'efficacité entre les deux molécules.

GRADE: niveau de preuve faible

Il semble y avoir peu de différence d'efficacité entre **le zolmitriptan** et l'association d'**acide acétylsalicylique et de métoclopramide** dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (Geraud 2002). Dans une étude de grande envergure de bonne qualité, aucune différence significative n'a été observée entre les deux médicaments pour tous les événements-cibles spécifiques à la migraine. Une analyse post-hoc a toutefois apporté une différence statistiquement significative à l'avantage du zolmitriptan pour l'événement-cible 'disparition complète de la douleur après 2 heures'.

GRADE: niveau de preuve élevé

## **Triptans versus l'ibuprofène 400 mg**

**Le sumatriptan 50 mg et l'ibuprofène 400 mg** sont aussi efficaces dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (Diener 2004a). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux médicaments pour aucun événement-cible.

GRADE: niveau de preuve élevé

Dans une étude de faible envergure, **le rizatriptan 10 mg** se révèle plus efficace que **l'ibuprofène 400 mg** dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (Misra 2007). Pour les événements-cibles 'soulagement de la céphalée' et 'prise de médicaments pour traitement d'urgence', le rizatriptan est nettement plus efficace que l'ibuprofène. Pour l'événement-cible 'disparition complète de la douleur après 2 heures', la différence n'est pas significative, mais la tendance est à l'avantage du rizatriptan.

GRADE: niveau de preuve élevé

## **Les triptans sont-ils plus efficace que les associations d'antalgiques ?**

**L'association de paracétamol 500 mg, d'acide acétylsalicylique 500 mg et de caféine 130 mg** est sans doute plus efficace que **le sumatriptan 50 mg** dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (Goldstein 2005). Dans une étude de qualité moyenne, l'association obtient un meilleur résultat que le sumatriptan sur les événements-cibles 'soulagement de la céphalée' et 'recours aux médicaments pour traitement d'urgence'. Dans cette étude, l'effet du sumatriptan intervient plus rapidement mais après 2 heures, l'association est nettement plus efficace que le sumatriptan. Il convient cependant de faire remarquer que la réponse des céphalées au traitement combiné est très élevée, nettement plus élevée que dans d'autres études avec cette association. Il est également frappant de noter que dans ces études, le sumatriptan obtient des résultats à peine meilleurs que le placebo, en précisant aussi que dans cette étude, la réponse au placebo est également très élevée.

GRADE: niveau de preuve modéré

## Quelle est l'efficacité des triptans les uns par rapport aux autres ?

### L'almotriptan 12,5 mg est-il plus efficace que les autres triptans?

Les résultats relatifs au pourcentage de patients chez qui la douleur a totalement disparu après 2 heures ne sont pas univoques. D'une étude, il ressort que **le sumatriptan 50 mg** est nettement supérieur à **l'almotriptan 12,5 mg** (Spierings 2001). Dans une seconde étude, on ne note aucune différence significative entre le sumatriptan 100 mg et l'almotriptan 12,5 mg (Dowson 2002). L'almotriptan 12,5 mg et le sumatriptan 50-100 mg semblent aussi efficaces en ce qui concerne le nombre de patients chez qui la douleur n'a pas réapparu après 24 heures. S'agissant de la rapidité d'action, il n'existe pas de différences significatives.

GRADE: niveau de preuve modéré

**L'almotriptan 12,5 mg et le zolmitriptan 2,5 mg** semblent aussi efficaces pour le soulagement des symptômes de la migraine (Goadsby 2007). En ce qui concerne le nombre de patients chez qui la douleur a totalement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures, le nombre de patients chez qui la douleur n'a pas réapparu après 24 heures et le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence, aucune différence significative n'a été observée. De même, il n'y a pas de différences significatives en ce qui concerne la rapidité d'action.

GRADE: niveau de preuve modéré

### L'élétriptan 40 mg – 80 mg est-il plus efficace que les autres triptans ?

**L'élétriptan 40 mg** semble plus efficace que **le naratriptan 2,5 mg** pour le soulagement des symptômes de la migraine (Garcia-Ramos 2003). L'élétriptan est plus efficace que le naratriptan pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures, ceux chez qui la douleur n'a pas réapparu dans les 24 heures et le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence. L'effet de l'élétriptan est plus rapide que celui du naratriptan.

GRADE: niveau de preuve modéré

**L'élétriptan 40 mg** semble plus efficace que **le sumatriptan 100 mg** pour le soulagement des symptômes de la migraine (Goadsby 2000, Sandrini 2002, Mathew 2003). Tant pour ce qui concerne le nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures que le nombre de patients sans récurrence de la douleur, l'élétriptan est plus efficace que le sumatriptan. Le nombre de patients chez qui la douleur a régressé après 2 heures et le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence n'ont pas été rapportés. L'effet de l'élétriptan est plus rapide que celui du sumatriptan.

GRADE: niveau de preuve modéré

La dose recommandée pour **l'élétriptan**, à savoir **40 mg**, paraît aussi efficace que **le zolmitriptan 2,5 mg** pour ce qui concerne le nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures de même que ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures. (Steiner 2003). L'élétriptan 40 mg est plus efficace au niveau du nombre de patients chez qui la douleur n'a pas réapparu dans les 24 heures. En termes de rapidité d'action, il n'y a pas de différence entre l'élétriptan 40 mg et le zolmitriptan.

GRADE: niveau de preuve modéré

Une double dose d'**élétriptan**, soit **80 mg**, est plus efficace que **le zolmitriptan 2,5 mg** pour le soulagement des symptômes de la migraine (Steiner 2003). L'élétriptan 80 mg est plus efficace que le zolmitriptan pour les événements-cibles suivants : nombre de patients chez qui la douleur a complètement disparu après 2 heures, ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures et ceux chez qui la douleur n'a pas réapparu après 24 heures. L'élétriptan 80 mg agit plus rapidement que le zolmitriptan.

**Cette dose d'élétriptan n'est pas recommandée dans la notice.**

GRADE: niveau de preuve modéré

### **Le naratriptan est-il plus efficace que les autres triptans ?**

**Le naratriptan 2,5 mg** est aussi efficace que **le sumatriptan 100 mg** pour le soulagement des symptômes de la migraine (Havanka 2000, Göbel 2000). Aucune différence n'a été observée pour ce qui concerne le nombre de patients chez qui la douleur a régressé après 2 heures, le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence et ceux chez qui la douleur n'a pas réapparu dans les 24 heures. Pour l'événement-cible 'disparition totale de la douleur après 2 heures', il n'existe pas de données disponibles. Sur la base de données limitées, il s'avère qu'il n'y a aucune différence au niveau de la rapidité d'action.

GRADE: niveau de preuve faible

### **Le rizatriptan 10 mg est-il plus efficace que les autres triptans ?**

S'agissant d'un certain nombre d'événements-cibles, le **rizatriptan 10 mg** s'avère plus efficace que le **naratriptan 2,5 mg** pour le soulagement des symptômes de la migraine (Bomhof 1999). Le rizatriptan est plus efficace que le naratriptan pour les événements-cibles suivants : le nombre de patients chez qui on a observé une disparition totale de la douleur après 2 heures et ceux chez qui la douleur a régressé après 2 heures. Il n'y a pas de différence significative entre les deux médicaments pour ce qui est de la récurrence des céphalées dans les 24 heures ou le recours aux médicaments pour traitement d'urgence. Le rizatriptan agit un peu plus rapidement que le naratriptan.

GRADE: niveau de preuve élevé

Les différences en termes d'efficacité entre **le rizatriptan 10 mg** et **le sumatriptan 50 et 100 mg** sont limitées (Visser 1996, Tfelt-Hansen 1998, Goldstein 1998, Kolodny 2004). Bien que dans une étude, le rizatriptan soit apparu comme plus efficace que le sumatriptan fortement dosé à 100 mg pour l'événement-cible 'disparition totale de la douleur après 2 heures', aucune différence significative n'a été observée par rapport au sumatriptan 50 mg pour ce résultat. Pour événement-cible 'disparition totale de la douleur après 24 heures', il n'y a pas de différence significative.

GRADE: niveau de preuve modéré

**Le rizatriptan 10 mg** linguettes s'avère un peu plus efficace que le **sumatriptan 50 mg** en comprimés conventionnels pour ce qui concerne le nombre de patients chez qui la douleur a totalement disparu après 2 heures et ceux chez qui la douleur ne réapparaît pas (Loder 2001, Pascual 2001). L'utilisation de médicaments pour le traitement d'urgence n'a pas été rapportée.

GRADE: niveau de preuve élevé

**Le rizatriptan 10 mg** paraît un peu plus efficace que le **zolmitriptan 2,5 mg** pour le soulagement des symptômes de la migraine (Pascual 2000). Le rizatriptan est plus efficace que le zolmitriptan tant pour ce qui concerne le nombre de patients chez qui on a observé une disparition totale de la douleur après 2 heures que le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence. S'agissant du nombre de patients chez qui la douleur a régressé après 2 heures et de la récurrence de la céphalée, il n'y a pas de différence significative entre les deux triptans. Le rizatriptan agit peut-être un peu plus rapidement que le zolmitriptan.

GRADE: niveau de preuve élevé

### **Le zolmitriptan 2,5 mg – 5 mg est-il plus efficace que les autres triptans ?**

**Le zolmitriptan 2,5/5 mg** et **le sumatriptan 50/100 mg** semblent aussi efficaces pour le soulagement des symptômes de la migraine (Geraud 2000, Gallagher 2000, Gruffyd-Jones 2001). Aucune différence significative n'a été observée tant pour le nombre de patients chez qui on a observé une disparition totale de la douleur après 2 heures, que pour ceux chez qui la douleur a régressé, ceux chez qui elle ne réapparaît pas et ceux qui ont recours aux médicaments pour un traitement d'urgence.

GRADE: niveau de preuve modéré

### **Le zolmitriptan 5 mg nasal est-il plus efficace que les autres triptans ?**

L'efficacité du **zolmitriptan 5 mg spray nasal** et du **zolmitriptan 2,5 mg en compr.** ne présente pas de différence significative pour ce qui concerne le nombre de patients chez qui on a observé une disparition totale de la douleur après 2 heures, la récurrence de la migraine dans les 24 heures et le recours aux médicaments pour traitement d'urgence (Charlesworth 2003). En revanche, le nombre de patients chez qui la douleur a régressé après 2 heures est nettement supérieur avec le spray nasal. Par ailleurs, la rapidité d'action du spray est supérieure.

GRADE: niveau de preuve modéré

### **Bénéfice de l'association de triptans + analgésiques ou AINS ?**

#### **L'association de rizatriptan 10 mg + paracétamol 1000 mg est-elle supérieure ?**

L'adjonction de **paracétamol 1000 mg** au **rizatriptan 10 mg** apporte un bénéfice par rapport au rizatriptan seul (Freitag 2008b). Les différences entre les deux traitements n'étaient pas significatives dans cette étude de petite envergure de qualité moyenne. Toutefois, pour tous les événements-cibles, on a observé une tendance à une efficacité accrue de l'association.

GRADE: niveau de preuve modéré

#### **L'association de sumatriptan 50 mg + naproxène 500 mg est-elle supérieure ?**

L'association de **sumatriptan 50 mg** et de **naproxène 500 mg** est plus efficace que le **naproxène 500 mg** seul pour le soulagement des symptômes de la migraine (Smith 2005). L'association est plus efficace que le naproxène en monothérapie tant pour le nombre de patients chez qui on a observé une disparition totale de la douleur après 2 heures que pour ceux chez qui la douleur a régressé. L'utilisation d'un traitement d'urgence n'est pas rapportée.

GRADE: niveau de preuve élevé

L'association de **sumatriptan 50 mg** et de **naproxène 500 mg** est plus efficace que le **sumatriptan 50 mg** seul pour le soulagement des symptômes de la migraine (Smith 2005). Tant pour le nombre de patients chez qui on a observé une disparition totale de la douleur après 2 heures que ceux chez qui la douleur a régressé, l'association est plus efficace que le sumatriptan en monothérapie. Le recours aux médicaments pour un traitement d'urgence n'a pas été rapporté.

GRADE: niveau de preuve élevé

#### **L'association d'almotriptan 12,5 mg + acéclofénac 100 mg est-elle supérieure ?**

L'adjonction d'**acéclofénac 100 mg** à **almotriptan 12,5 mg** apporte peut-être un bénéfice dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (Schoenen 2008). En dépit du fait que l'on n'ait observé aucune différence significative pour aucun événement-cible, pour l'ensemble des résultats, on a noté une tendance à un surcroît d'efficacité pour l'association.

GRADE: niveau de preuve modéré

### **2.1.3. 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.

#### 2.1.4. Avis de l'expert

##### Efficacité des triptans

- L'efficacité de tous les triptans a été établie dans le cadre d'études de qualité contrôlées contre placebo dont des méta-analyses ont été publiées.
- Pour le sumatriptan et le zolmitriptan, des études comparatives avec l'acide acétylsalicylique et le métoclopramide existent. Dans ces études comparatives, les triptans n'étaient pas plus efficaces que l'acide acétylsalicylique ou le gain d'efficacité était minime.
- Chez environ 60% des non-répondeurs aux AINS, les triptans sont efficaces.
- Le sumatriptan 6 mg en injection sous-cutanée est plus efficace que l'acide acétylsalicylique 1000 mg en intraveineuse mais induit davantage d'effets secondaires.
- Le tartrate d'ergotamine s'est révélé moins efficace dans les études comparatives que le sumatriptan, le zolmitriptan, et l'almotriptan.
- En termes d'efficacité, la dihydroergotamine en injection sous-cutanée est comparable au sumatriptan administré en sous-cutanée.
- La diminution de la douleur après 2 heures en tant que paramètre d'efficacité le plus important obtient le meilleur résultat avec le sumatriptan en sous-cutanée qui enregistre jusqu'à 80% de répondeurs. Le sumatriptan spray nasal possède la même efficacité que le sumatriptan par voie orale 50 mg ou 100 mg. Le sumatriptan oral 25 mg est moins efficace que les doses plus élevées mais il induit moins d'effets secondaires. Le sumatriptan en suppositoires de 25 mg est pratiquement aussi efficace que le sumatriptan oral 50 mg ou 100 mg et devrait être prescrit aux patients sujets à des vomissements.
- Le naratriptan et le frovatriptan 2,5 mg sont moins efficaces que le sumatriptan 50 mg ou 100 mg, mais induisent moins d'effets secondaires. Le temps qui s'écoule entre la prise et le début de l'efficacité est plus long pour ces deux triptans par rapport à tous les autres. Le rizatriptan 10 mg est un peu plus efficace que le sumatriptan 100 mg. Le zolmitriptan oral 2,5 ou 5 mg, l'almotriptan 12,5 mg et l'élétriptan 40 mg affichent une efficacité similaire et des effets secondaires semblables. L'élétriptan 80 mg est le plus efficace des triptans oraux mais c'est lui qui induit le plus d'effets secondaires.

##### Influence du moment de la prise sur l'efficacité et le risque d'abus de médicaments

- Les triptans peuvent être efficaces à n'importe quel moment d'une crise migraineuse. Toutefois, des preuves indiquent que plus tôt on les prend, plus ils sont efficaces. Le débat est toujours en cours pour déterminer si les triptans sont moins efficaces voire inefficaces lorsqu'ils sont absorbés après le début de l'allodynie au cours d'une crise migraineuse, les essais randomisés contrôlés ne considérant pas de différence pour les patients allodyniques. Cependant, une stratégie stricte de prise précoce peut entraîner un traitement médicamenteux fréquent chez certains patients.
- L'utilisation des triptans est limitée à un maximum de neuf jours par les critères de l'IHS. Dans les études épidémiologiques, le risque d'évolution vers la chronicité est devenu important après 12 jours par mois de prise d'un triptan. En fait, l'induction de céphalées due à la surconsommation

de médicaments est possible avec tous les triptans. En conséquence, dans la pratique clinique, un compromis raisonnable a dû être accepté entre une prise précoce et une fréquence de prise raisonnable.

### Récidive

- Un problème typique qui se pose dans le traitement de la crise migraineuse est la récurrence des céphalées. Celle-ci se définit comme une recrudescence de la douleur après la disparition complète ou une atténuation de celle-ci dans les 24 heures grâce à un médicament. Ce problème est plus évident avec les triptans et les AINS qu'avec les dérivés de l'ergot. De 15% à 40% des patients qui prennent un triptan oral sont victimes de récurrences (selon l'efficacité primaire et la durée d'action du médicament). Une seconde dose du triptan est efficace dans la plupart des cas. Si la première dose d'un triptan n'est pas efficace, une seconde dose est inutile.
- Dans les travaux publiés, l'association d'un AINS, notamment le naproxène, avec le sumatriptan diminue le risque de récurrence de la céphalée et se montre plus efficace qu'une monothérapie. Ce n'est pas le cas pour l'association de triptans avec le paracétamol. Il est intéressant de constater que le rizatriptan en association avec la dexaméthasone semble nettement plus efficace que le rizatriptan en monothérapie, tout en sachant que cette association va de pair avec un taux supérieur d'effets secondaires. Une autre option consiste à administrer l'analgésique quelque temps après le triptan. Toutefois, aucune étude contrôlée contre placebo n'est disponible pour cette procédure. Même si un triptan reste inefficace dans trois crises migraineuses, un autre triptan peut se révéler efficace.
- La récurrence des céphalées constitue un problème important dans la pratique clinique. Le taux de récurrence est compris entre 15% et 40%. Le taux de récurrence le plus élevé s'observe après une injection sous-cutanée de sumatriptan. Le naratriptan et le frovatriptan sont associés à des taux de récurrence les plus faibles mais leur réponse initiale est médiocre. Le frovatriptan a été comparé au sumatriptan, mais les données de récurrence n'ont jamais été publiées, ce qui remet à tout le moins en cause le fait qu'il possède un taux de récurrence inférieur.
- Il se peut que les triptans dont la demi-vie est plus longue soient associés à un taux de récurrence inférieur, même si le fait que le frovatriptan n'ait pas un taux de récurrence moindre ferait que cet argument ne serait plus défendable. Si la migraine récidive après un traitement couronné de succès avec un triptan, on peut administrer une seconde dose de celui-ci.
- Un autre problème qui se pose dans la pratique clinique est la volatilité de l'efficacité. Pour cette raison, on considère que l'efficacité est bonne si un traitement est efficace dans seulement deux crises migraineuses sur trois.

### Effets secondaires

- En termes d'efficacité, de pharmacologie et de sécurité d'utilisation, les triptans constituent un groupe de médicaments très homogènes pour traiter la migraine aiguë.
- Des effets indésirables graves ont été rapportés après la prise de sumatriptan, notamment un infarctus du myocarde, des arythmies cardiaques et des hémorragies cérébrales. L'incidence de ces effets était d'environ 1 sur 1.000.000. Des rapports sur les effets indésirables existent aussi pour d'autres triptans de même que pour le tartrate d'ergotamine. Toutefois, dans tous les cas rapportés, les triptans étaient contre-indiqués pour les patients. Dans des études de population/de cohortes, aucune élévation du risque d'effets cardiovasculaires n'a pu être détectée pour les patients sous triptans par rapport au groupe des sujets en bonne santé. Les contre-indications aux triptans sont : l'hypertension artérielle non traitée, l'insuffisance coronaire, la maladie de Raynaud, des antécédents d'accident ischémique cérébral, la grossesse, l'allaitement ainsi que l'insuffisance hépatique ou rénale sévère.
- Pour des raisons de sécurité, les triptans ne doivent pas être pris durant l'aura, même si aucun effet indésirable spécifique n'a été rapporté. Le moment idéal pour prendre un triptan est le tout début des céphalées. En outre, les triptans ne sont pas efficaces s'ils sont absorbés durant la phase d'aura avant le développement des céphalées.
- Le naratriptan et le frovatriptan (2,5 mg) sont moins efficaces que le sumatriptan 50 mg ou 100 mg, mais ils sont associés à moins d'effets secondaires. Le temps qui s'écoule entre la prise et le soulagement de la douleur est plus long pour ces deux triptans par rapport aux autres. Le zolmi-

triptan oral 2,5 ou 5 mg, l'almotriptan 12,5 mg et l'élétriptan 40 mg font montre d'une efficacité similaire et leurs effets secondaires sont les mêmes. L'élétriptan 80 mg est le triptan oral le plus efficace mais c'est aussi celui qui induit le plus d'effets secondaires.

## Cinétique

- En termes d'efficacité, de pharmacologie et de sécurité d'utilisation, les triptans constituent un groupe de médicaments très homogènes pour traiter la migraine aiguë. Il existe toutefois de petites différences permettant de déterminer quel triptan il vaut le mieux utiliser pour un patient individuel. Il est important de noter qu'un triptan peut se révéler efficace alors qu'un autre était resté sans effet.
- En injection sous-cutanée, c'est le sumatriptan qui possède la rapidité d'efficacité la plus évidente, d'environ 10 minutes. Le rizatriptan et l'élétriptan par voie orale nécessitent environ 30 minutes pour être efficaces, par rapport à 45 à 60 minutes pour le sumatriptan oral, l'almotriptan et le zolmitriptan. Quant au naratriptan et au frovatriptan, ils nécessitent jusqu'à 4 heures pour que leur efficacité s'installe. Le zolmitriptan en spray nasal possède une rapidité d'action plus courte que le zolmitriptan oral. Il n'existe pas de preuve selon lesquelles les différentes formes d'administration orales, notamment les comprimés à dissolution rapide, les wafer forms ou les formes à libération rapide agissent plus rapidement que les autres.

### 2.1.5. Conclusion du jury

- 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 (EFNS (Niveau A)).
- 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 (SIGN (Niveau C), Smith 2005).
- L'almotriptan 12,5 mg, l'élétriptan 40 mg ou le rizatriptan 10 mg sont les triptans oraux de prédilection pour la migraine aiguë (SIGN (Niveau A)). 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. (EFNS (pas de Niveau)).
- 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. (SIGN (Niveau D)).
- 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.

## **2.2. 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 ?**

### **2.2.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?**

- Les triptans oraux sont recommandés dans le traitement de la crise aiguë chez les patients présentant tous les symptômes sévères de la migraine dans le cas où les crises antérieures n'ont pas été jugulées en utilisant de simples analgésiques (SIGN (Niveau A)).
- Un triptan peut se révéler efficace même si un autre est resté sans effet (EFNS (pas de Niveau)).
- Si un patient ne répond pas à un triptan, il faut lui en proposer un autre (SIGN (Niveau B)).

### **2.2.2. Que disent les études du rapport de la littérature ?**

- Les études relatives au traitement aigu de la migraine ne s'intéressent souvent qu'à une seule crise migraineuse. L'efficacité et la sécurité d'utilisation durant plusieurs crises sont peu étudiées (considérations critiques du comité de lecture et du groupe chargé de l'étude de la littérature).
- Dans une étude seulement, l'almotriptan a été évalué dans trois crises migraineuses successives (Pascual 2000).

### **2.2.3. Avis de l'expert**

- Autre problème qui se pose dans la pratique clinique : l'efficacité inconstante. En conséquence, on considère que l'efficacité est bonne si le médicament se révèle efficace dans deux crises sur trois seulement.
- Les triptans sont efficaces chez environ 60% des non-répondeurs aux AINS.
- Dans les travaux publiés, l'association d'un AINS, par exemple le naproxène, au sumatriptan diminue la récurrence de la céphalée et est plus efficace que chaque molécule isolément.
- Même si un triptan n'est pas efficace durant trois crises migraineuses successives, un autre triptan peut se révéler efficace.

### **2.2.4. Conclusion du jury**

- 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.

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

### 2.3.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?

Le zolmitriptan intranasal ou le sumatriptan par voie sous-cutanée doivent être envisagés dans la migraine sévère ou lorsque les vomissements ne permettent pas la voie orale, ou encore lorsque les triptans oraux se sont révélés inefficaces (SIGN (expérience clinique du groupe qui est à l'origine de la recommandation)).

### 2.3.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?

#### Le zolmitriptan 5 mg nasal est-il plus efficace que le zolmitriptan en comprimés ?

L'efficacité de **zolmitriptan 5 mg** spray nasal et de **zolmitriptan 2,5 mg** en comprimés ne présente pas de différence significative pour les événements-cibles suivants : le nombre de patients chez qui la douleur a totalement disparu en 2 heures, la récurrence de la céphalée dans les 24 heures et le recours aux médicaments pour le traitement d'urgence (Charlesworth 2003). Le nombre de patients chez qui la douleur a régressé après 2 heures est cependant nettement plus élevé avec l'utilisation du spray nasal. La rapidité d'action du spray est supérieure.

GRADE: niveau de preuve modéré

#### Le sumatriptan nasal ou en sous-cutanée est-il plus efficace que le sumatriptan oral ?

Nous n'avons retenu aucune étude comparant directement les différents modes d'administration du sumatriptan. La forme nasale et la forme sous-cutanée ont été comparées au placebo.

**Le sumatriptan en spray nasal de 10 et 20 mg** est plus efficace que le placebo pour le soulagement des symptômes de la migraine (Tfelt-Hansen 1998 (méta-analyse), Ryan 1997, Diamond 1998, Peikert 1999). Le sumatriptan spray nasal est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : le nombre de patients chez qui on a observé une disparition totale de la douleur après 2 heures, le nombre de patients chez qui la douleur a régressé après 2 heures et le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence. Les résultats à 24 heures ne sont pas rapportés.

GRADE: niveau de preuve modéré

L'administration sous-cutanée de **sumatriptan** est plus efficace que le placebo pour le soulagement des symptômes de la migraine (Tfelt-Hansen 1998, Wendt 2006, Winner 2006). Le sumatriptan s.c. est plus efficace que le placebo pour les événements-cibles suivants : le nombre de patients chez qui on a observé une disparition totale de la douleur après 2 heures, le nombre de patients chez qui la douleur a régressé après 2 heures, ceux chez qui la douleur n'a pas réapparu dans les 24 heures et le nombre de patients qui ont recours à un traitement d'urgence.

GRADE: niveau de preuve modéré

### 2.3.3. Avis de l'expert

- En injection sous-cutanée, c'est le sumatriptan qui possède la rapidité d'efficacité la plus courte, d'environ 10 minutes.
- C'est avec le sumatriptan en sous-cutané que le soulagement de la douleur après deux heures en tant que paramètre d'efficacité le plus important est maximal, avec jusqu'à 80% de répondants.
- Le sumatriptan nasal en spray possède la même efficacité que le sumatriptan oral de 50 mg ou 100 mg.
- Le sumatriptan en suppositoire est pratiquement aussi efficace que le sumatriptan oral de 50 mg ou 100 mg et doit être administré aux patients souffrant de vomissements.
- Le taux de récurrence le plus élevé s'observe après l'administration sous-cutanée de sumatriptan.

- Le zolmitriptan en spray nasal possède une rapidité d'efficacité plus courte que le zolmitriptan oral.
- Il n'existe pas de preuve selon lesquelles les différentes formulations orales (comprimés à dissolution rapide, wafer forms ou les formes à libération rapide) agissent plus rapidement que les autres.
- Le rizatriptan et l'élétriptan par voie orale ont besoin d'environ 30 minutes pour agir, par rapport à 45 à 60 minutes pour le sumatriptan oral, l'almotriptan et le zolmitriptan. Quant au naratriptan et au frovatriptan, ils nécessitent jusqu'à 4 heures pour que leur efficacité s'installe.

#### 2.3.4. Conclusion du jury

- 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 (Evers 2009).
- L'inconvénient de l'administration sous-cutanée de sumatriptan est la survenue plus fréquente de récurrences (Evers 2009).
- Pour le zolmitriptan, l'administration nasale et l'administration orale se valent en termes d'efficacité (Charlesworth 2003).
- La rapidité d'action du zolmitriptan en spray est supérieure (Charlesworth 2003, Evers 2009).

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

### 2.4.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?

- Le recours aux alcaloïdes de l'ergot de seigle doit se limiter aux patients souffrant de crises migraineuses de très longue durée ou de récurrences régulières. Les seules formules pour lesquelles les preuves de l'efficacité sont suffisantes sont le tartrate d'ergotamine et la dihydroergotamine 2 mg (EFNS (pas de niveau)).
- L'ergotamine n'est pas recommandée aux patients souffrant de migraine aiguë (SIGN (Niveau A)).

### 2.4.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?

#### L'ergotamine 5 mg est-elle plus efficace que le placebo ?

S'agissant de l'efficacité de l'ergotamine per os, nous n'avons trouvé qu'une seule étude méthodique narrative. Des 7 études incluses, trois seulement ont comparé l'ergotamine en monothérapie avec un placebo. Deux des trois ont été exclues car elles ne répondaient pas aux critères d'inclusion (trop petit nombre). Nous n'avons retenu qu'une seule étude remontant à 1961 (Dahlöf 1993). L'auteur de cette revue ne cite toutefois que peu de données et l'étude initiale n'a pas été recherchée. Dans cette étude, l'ergotamine était rapportée nettement plus efficace que le placebo sur l'événement-cible 'soulagement des céphalées'. Les autres événements-cibles n'ont pas été rapportés dans cette revue.

GRADE: très faible niveau de preuve

#### L'association d'ergotamine 2 - 6 mg + caféine (dose inconnue) est-elle plus efficace que le placebo ?

S'agissant de l'efficacité de l'ergotamine per os, nous n'avons trouvé qu'une seule étude méthodique narrative. Des 7 études incluses, trois seulement ont comparé l'ergotamine associée à la caféine au placebo (Sargent 1988, Dahlöf 1993). La dose de caféine n'est mentionnée nulle part. Une des études a également été trouvée via la stratégie de recherche et elle a été abondamment débattue. Toutefois,

l'étude en question était de qualité limitée et les résultats étaient rapportés de manière incomplète dans l'étude initiale. Par ailleurs, l'auteur de cette revue ne cite que peu de données des deux autres études et les études initiales n'ont pas été recherchées. Dans deux études, l'association d'ergotamine et de caféine était qualifiée de 'significativement' plus efficace que le placebo pour ce qui concerne l'événement-cible 'soulagement des céphalées'; dans une troisième étude, si la différence n'était pas significative, elle l'était à l'avantage du traitement actif. Quant aux autres événements-cibles, dans cette review, ils ne sont rapportés que de manière limitée et donnent le même résultat.  
GRADE: très faible niveau de preuve

### La dihydroergotamine intranasale 2-3 mg est-elle plus efficace que le placebo ?

L'administration intranasale de dihydroergotamine est plus efficace que le placebo dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (Ziegler 1994, The Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators 1995, Gallagher 1996). Il est malaisé d'estimer l'ampleur de l'effet en raison de la communication insuffisante de données dans une des études et du fait que les deux autres études n'ont pas utilisé les événements-cibles de l'IHS. Sur la base des données de ces 3 études plus anciennes, la différence s'avère faible, mais dans deux des trois études, elle est statistiquement significative.  
GRADE: niveau de preuve modéré

### La dihydroergotamine en forme orale est-elle plus efficace que le placebo ?

Une énorme incertitude prévaut en ce qui concerne l'efficacité de la dihydroergotamine per os dans le traitement de la migraine. Il existe deux études dans lesquelles la dihydroergotamine a été administrée par voie orale. Dans une des études, aux yeux des auteurs, un des bras traité avec de la dihydroergotamine 5 mg fait office de bras placebo actif. En effet, ils avancent même le fait qu'à cette dose, la dihydroergotamine n'est probablement pas plus efficace que le placebo (Pradalier 1995). Effectivement, il s'avère que dans cette étude, la dihydroergotamine est moins efficace que dans l'association **acide acétylsalicylique-métoclopramide**. Cela étant, un véritable bras placebo fait défaut dans cette étude.

Dans une autre étude de qualité limitée, l'association de **paracétamol et de dihydroergotamine 2 mg** est comparée aux **deux composants en monothérapie** et au **placebo** (Hoernecke 1993). L'association est manifestement plus efficace que le placebo mais aussi que les deux molécules isolément. Entre la dihydroergotamine et le paracétamol, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence. Pour un certain nombre d'événements-cibles, la dihydroergotamine était nettement meilleure que le placebo. En raison de la qualité médiocre de cette étude (taux d'abandon élevé, statistiques douteuses), nul ne sait clairement quelle valeur accorder à ces résultats.  
GRADE: faible niveau de preuve

### L'ergotamine 0,5 mg en injection sous-cutanée est-elle plus efficace que l'acide acétylsalicylique en intraveineuse ?

Pour un seul événement-cible (soulagement de la douleur après 2 heures), l'**acide acétylsalicylique en intraveineuse** et l'**ergotamine** se révèlent aussi efficaces dans le traitement de la migraine (Limmoth 1999). L'acide acétylsalicylique en intraveineuse agit plus rapidement que l'ergotamine. D'autres événements-cibles n'ont pas été étudiés.

Dans cette étude, l'acide acétylsalicylique est administré sous forme de lysine-acide acétylsalicylique, mais on ne sait pas précisément à quelle dose. La dose mentionnée de 1000 mg de lysine-acide acétylsalicylique est relativement faible, et équivaut à 555 mg d'acide acétylsalicylique. Il se pourrait qu'une dose de lysine-acide acétylsalicylique équivalente à 1000 mg d'acide acétylsalicylique soit utilisée, bien que cela ne soit mentionné nulle part. De même, la dose d'ergotamine utilisée est plutôt faible.

GRADE: faible niveau de preuve

### L'ergotamine, associée ou non à la caféine, est-elle plus efficace que le naproxène?

Dans le traitement de la migraine, le **naproxène** est au moins aussi efficace que l'**ergotamine** (associée ou pas à de la caféine ou à un antiémétique) (Treves 1992, Sargent 1988, Pradalier 1985). Dans ces études de qualité médiocre, les différences entre le naproxène et l'ergotamine n'étaient pas significatives pour pratiquement tous les événements-cibles. Dans la plupart des cas, on a toutefois observé une tendance vers une efficacité accrue du naproxène.

GRADE: très faible niveau de preuve

### L'association d'ergotamine 2 mg + caféine 200 mg est-elle plus efficace que les triptans ?

**Le sumatriptan** per os est plus efficace que l'**ergotamine + caféine** per os dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group 1991). Le sumatriptan a obtenu un score nettement meilleur pour tous les événements-cibles. La différence entre les deux médicaments est déjà importante une heure après la prise du médicament. Il faut toutefois tenir compte du fait que, dans cette étude, le sumatriptan est administré sous forme instantanée (sublinguale).

GRADE: niveau de preuve modéré

**L'almotriptan** est plus efficace que l'**ergotamine + caféine** dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (Láinez 2007). L'almotriptan a obtenu un score nettement meilleur pour tous les événements-cibles. La différence entre les deux médicaments est déjà importante une heure et demie après la prise du médicament.

GRADE: niveau de preuve modéré

**Le rizatriptan** est plus efficace que l'**ergotamine + caféine** dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (Christie 2003). Le rizatriptan a obtenu un score nettement meilleur pour tous les événements-cibles. La différence entre les deux médicaments est déjà importante une demi-heure après la prise du médicament.

GRADE: niveau de preuve modéré

### La dihydroergotamine 1 mg en administration sous-cutanée est-elle plus efficace que le sumatriptan 6 mg en sous-cutanée?

**Le sumatriptan en sous-cutanée** agit plus rapidement que la **dihydroergotamine** sous-cutanée dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (Winner 1996). Pour l'événement-cible 'soulagement de la douleur après deux heures', le sumatriptan a obtenu un score nettement meilleur que la dihydroergotamine. Trois et quatre heures après l'administration, on n'observe plus de différence significative entre les deux groupes. Lors de l'évaluation après 24 heures, la dihydroergotamine obtient un résultat nettement meilleur que le sumatriptan. D'autre part, après le traitement avec la dihydroergotamine, le nombre de cas de récurrence des céphalées était également nettement moindre. Cette étude a été incluse dans une revue systématique sur les dérivés de l'ergot de seigle administrés par voie parentérale dans le traitement des crises migraineuses aiguës. Toutes les autres études de cette revue ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (population trop restreinte, utilisation de médicaments exclus ou constats posés dans le service des urgences).

GRADE: niveau de preuve modéré

### La dihydroergotamine 1 – 2 mg intranasale est-elle plus efficace que le sumatriptan en sous-cutanée ou en administration intranasale ?

**Le sumatriptan 6 mg en sous-cutanée** se révèle plus efficace que la **dihydroergotamine** à une (faible) dose initiale de 1 mg par voie intranasale (Touchon 1996). Dans une étude, pour tous les événements-cibles, le sumatriptan a obtenu un résultat nettement meilleur que la dihydroergotamine. Cela étant, l'ampleur de l'effet ne peut pas être appréciée correctement car cette étude ne rapporte pas de valeurs absolues (ni dans le texte, ni dans les figures) pour les événements-cibles primaires.

GRADE: niveau de preuve modéré

**Le sumatriptan par voie intranasale** est plus efficace que la **dihydroergotamine** intranasale dans le traitement de la crise migraineuse aiguë (Boureau 2000). Pour l'événement-cible 'soulagement de la douleur après 2 heures', dans une étude, le sumatriptan a obtenu un meilleur résultat significatif mais limité par rapport à la dihydroergotamine. Pour les autres événements-cibles rapportés, les écarts étaient moins importants.

GRADE: niveau de preuve modéré

#### **2.4.3. Principaux effets indésirables des dérivés de l'ergot de seigle (Meyler's side effects of drugs 2006)**

Voir point 1.4.6.

#### **2.4.4. Avis de l'expert**

- Alors que ces substances sont utilisées depuis très longtemps, il n'existe que peu d'essais randomisés et contrôlés contre placebo portant sur l'efficacité des alcaloïdes de l'ergot dans le traitement de la migraine aiguë. Des effets indésirables très sévères ont également été rapportés.
- Dans es essais comparatifs, les triptans se sont révélés plus efficaces que les alcaloïdes de l'ergot.
- L'avantage des alcaloïdes de l'ergot réside dans le taux de récurrence inférieur chez certains patients. En conséquence, ces substances devraient être réservées aux patients souffrant de crises migraineuses très longues ou de récurrences régulières.
- Les seuls dérivés pour lesquels on dispose de preuves d'efficacité suffisantes sont le tartrate d'ergotamine et la dihydroergotamine 2 mg.
- Les alcaloïdes de l'ergot peuvent induire des céphalées induites par abus médicamenteux après une courte période d'utilisation et à des doses très faibles. Pour ces raisons, leur usage doit être limité à 9 jours par mois.
- Les principaux effets secondaires sont les nausées, les vomissements, les paresthésies et l'ergotisme. Les contre-indications sont : les pathologies cardiovasculaires et cérébrovasculaires, la maladie de Raynaud, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, la grossesse et l'allaitement.
- Un problème typique associé au traitement de la crise migraineuse est la récurrence des céphalées. Celle-ci se définissant comme une recrudescence de la douleur après la disparition complète ou une atténuation de celle-ci dans les 24 heures grâce à un médicament. Ce problème est plus flagrant avec les triptans et les AINS qu'avec les dérivés de l'ergot.

#### **2.4.5. Conclusion du jury**

- 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 (Winner 1996). Pour cette indication, la littérature ne fournit des preuves que pour l'administration sous-cutanée de dihydroergotamine (Limmroth 1999, Winner 1996).
- 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 ?**

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

##### **3.1.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?**

EFNS: Il n'existe pas de consensus pour définir le bénéfice d'entamer un traitement prophylactique. De l'avis de la Task Force, un traitement médicamenteux prophylactique de la migraine devrait être envisagé et débattu avec le patient lorsque :

- La qualité de vie, l'activité professionnelle ou la scolarité sont sévèrement compromises ;
- La fréquence des crises est de deux par mois ou davantage ;
- Les crises migraineuses ne répondent pas au traitement médicamenteux aigu ;
- Se produisent des auras fréquentes, très longues et inconfortables.

##### **3.1.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?**

Dans le rapport de l'étude systématique des données de la littérature scientifique sur l'usage efficient des médicaments dans le traitement de la migraine, nous n'avons pas trouvé de résultats relatifs aux critères motivant l'instauration d'un traitement préventif.

##### **3.1.3. Avis de l'expert**

L'indication d'un traitement prophylactique de la migraine doit être discutée avec le patient. Un traitement prophylactique de la migraine est indiqué à partir de trois crises par mois, en cas de détérioration de la qualité de vie du patient, lorsque le traitement aigu n'est pas efficace ou en cas de comorbidités sévères. Le souhait du patient constitue l'élément essentiel de la décision. En cas de crises sévères, une fréquence inférieure à trois par mois peut également motiver une prophylaxie. 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 et peuvent varier de recommandations en recommandations. (Evers 2009)

##### **3.1.4. Conclusion du jury**

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, 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.

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

### 3.2.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?

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

**Tableau 9:** Substances recommandées (médicaments de première intention) pour le traitement médicamenteux prophylactique de la migraine

Substances	Dose journalière	Niveau
<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

**Tableau 10:** Médicaments de deuxième intention dans la prophylaxie de la migraine (preuves d'efficacité mais moins efficaces ou davantage d'effets secondaires qu'avec les substances du tableau précédent)

Substances	Dose journalière	Niveau
Amitriptyline	50–150	B
Naproxène	2 x 250–500	B
Petasites	2 x 75	B
Bisoprolol	5–10	B

**Tableau 11:** Médicaments de troisième intention pour la prophylaxie de la migraine (efficacité uniquement probable)

Substances	Dose journalière	Niveau
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

### 3.2.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?

#### Bêta-bloquants

L'utilisation du propranolol (50-320 mg/jour) dans la prophylaxie antimigraineuse repose sur un grand nombre d'essais cliniques concluants (plus de 50 études), bien que seules 19 études portant sur 1083 patients dans une méta-analyse aient été retenues par le comité de lecture de cette réunion de consensus. Globalement, de ces études, il ressort un taux de répondeurs sous propranolol de 57%, contre 30% sous placebo (Linde 2004).

Le bisoprolol (5-10 mg/jour) a également été démontré efficace sur la fréquence des céphalées mais dans une seule étude portant sur 226 sujets (Helfand 2007).

L'aténolol (50-100 mg/jour) s'est aussi révélé efficace sur la fréquence des céphalées mais également dans une seule étude portant sur 72 sujets (Gray 1999).

Dans les comparaisons directes entre bêta-bloquants, le propranolol a été notamment comparé au métoprolol, nadolol, atenolol et le timolol. Les données résultant d'une méta-analyse de 11 études portant sur 612 patients montrent qu'il ne semble pas exister de différence d'efficacité entre le propranolol et le métoprolol sur la réduction de fréquence des crises, tout comme entre le propranolol et le timolol. La confrontation entre le propranolol et le nadolol lors de 2 études a conduit à des résultats contradictoires (Linde 2004). Signalons par ailleurs que le nadolol n'est plus commercialisé en Belgique. Enfin, une comparaison directe entre le métoprolol et le bisoprolol dans un groupe de 125 sujets n'a pas montré de différence significative entre ces deux molécules sur le critère de réduction de la fréquence des crises (Gray 1999).

L'acebutolol a été démontré inefficace dans la prophylaxie de la migraine (Gray 1999). Quant aux autres bêta-bloquants, les essais cliniques sont soit de taille réduite et non contrôlés contre placebo, soit inexistantes.

## Inhibiteurs des canaux calciques

Dans les 2 études retenues par le comité de lecture et portant sur 201 patients, la flunarizine (5-10 mg/jour) s'est avérée efficace sur la diminution de la fréquence de crises migraineuses (Gray 1999). L'ACPRH (Agency for Health Care Policy and Research), qui inclut également des études de moins bonne qualité, a retenu 8 études contrôlées contre placebo démontrant une efficacité de la flunarizine.

Au contraire, la nimodipine ne semble guère utile dans la migraine, à travers 4 études portant sur 409 sujets (Gray 1999). Le vérapamil, la nifédipine et la nicardipine ont également été étudiés dans des études dont le design n'a pas satisfait aux critères d'inclusion du comité de lecture. Toutefois, ces différentes études n'ont pu montrer l'efficacité de ces produits dans la prophylaxie de la migraine.

Le métoprolol (200 mg/jour) a été comparé à la flunarizine (10 mg/jour) dans une étude de 149 patients, sans qu'une différence ne puisse être mise en évidence entre ces 2 produits (Gray 1999). Dans une étude comparative, il n'a pas été observé de différence entre la flunarizine et la nifédipine en ce qui concerne les céphalées (Gray 1999). De même, une méta-analyse de la Cochrane n'a pas réussi à mettre en avant une différence d'efficacité entre le propranolol (80-160 mg/jour) et la flunarizine (5-10 mg/jour) (Linde 2004).

## Médicaments anticonvulsivants

Parmi les 6 études portant sur 632 patients d'une méta-analyse, l'acide valproïque (et le valproate) s'est avéré efficace dans la réduction de la fréquence des crises (doses allant jusqu'à 1500 mg/jour), avec un taux moyen de répondeurs de 42% contre 12% dans le groupe placebo (Chronicle 2004). L'utilisation d'acide valproïque dans la migraine en Belgique est 'off-label use'.

Le topiramate s'est également montré efficace à des doses allant de 50 à 100 mg/jour. Des 7 études incluant 1859 sujets, présence de 48% de répondeurs à la dose de 100 mg/jour contre 21% dans le groupe placebo, et 37% de répondeurs à la dose de 50 mg/jour contre 23% dans le groupe placebo. Des doses de 200 mg/jour ne sont pas plus efficaces que 100 mg/jour, avec un taux moyen de répondeurs de 43% (Chronicle 2004, McDonagh 2009). En Belgique, le Topamax est remboursé dans l'indication «migraine» en cas d'inefficacité (ou de contre-indication) d'un essai antérieur par propranolol.

La gabapentine (1200-2400 mg/jour) a également été démontrée efficace mais seulement dans 2 études portant sur 170 sujets (46% de répondeurs contre 16% dans le groupe placebo). Notons qu'une étude a utilisé une analyse 'non-intention-to-treat' (Chronicle 2004).

La lamotrigine (jusqu'à 200 mg/jour) n'a pas été démontrée efficace dans la réduction du nombre de crises de migraine dans une étude de 77 sujets (Chronicle 2004).

Le topiramate (100-200 mg/jour) a été confronté au propranolol (160 mg/jour) dans une étude de 568 sujets. Aucune différence d'efficacité n'a pu être démontrée entre ces 2 molécules (Chronicle 2004).

## Clonidine

Deux études portant sur l'action prophylactique de la clonidine sur la migraine n'ont mis en évidence aucune différence par rapport au placebo en ce qui concerne la fréquence des céphalées ou l'index des céphalées. (Gray 1999).

## Antagonistes 5-HT

Le méthysergide a principalement été étudié dans les années 60 dans des études ne répondant pas aux critères d'inclusion du comité de lecture. Le rapport original de l'AHCPH concluait que 4 études contrôlées contre placebo démontraient une efficacité modérée de ce produit sur la fréquence de crise. Une étude comparative entre le méthysergide et le propranolol n'a pu montrer de différence entre ces 2 produits (Linde 2004), tout comme entre le méthysergide et la flunarizine (Gray 1999).

L'oxétorone souffre également d'un manque d'études de qualité. Son utilisation ne peut être recommandée dans la migraine car il n'y a aucune évidence d'efficacité.

Le pizotifène (1,5-3 mg/jour) semble avoir quelque efficacité sur la fréquence des crises, mais il s'agit d'études relativement anciennes et des critères modernes d'évaluation de l'efficacité de ce produit ne sont pas toujours disponibles (Gray 1999). Soulignons cependant qu'une étude comparant le méthysergide au pizotifène n'a pas pu montrer de différence entre ces 2 produits (Gray 1999). Enfin, le pizotifène a également été comparé à la nimodipine, sans qu'une différence ne sorte de cette comparaison (Gray 1999).

Le pizotifène et la méthysergide ont donc montré quelque efficacité dans la prophylaxie migraineuse. Cependant, ces molécules peuvent avoir des effets secondaires sévères ayant entraîné leur retrait dans de nombreux pays. Ces produits sont cependant toujours disponibles en Belgique.

### Neutraceuticals<sup>6</sup>

Rares sont les preuves de l'efficacité de l'extrait de racine de pétasite (petasites). Très rarement, on peut observer une élévation sévère des enzymes hépatiques chez les patients traités avec ce médicament. Une méta-analyse sur *Tanacetum parthenium*, un autre remède à base de plantes médicinales, n'a montré aucune efficacité.

### Antidépresseurs

Aucune étude portant sur l'utilisation des antidépresseurs ne répondait aux critères d'inclusion dans l'étude systématique.

### AINS

Aucune étude portant sur l'utilisation des AINS ne répondait aux critères d'inclusion dans l'étude systématique.

### Alcaloïdes de l'ergot

Aucune étude portant sur l'utilisation des alcaloïdes de l'ergot ne répondait aux critères d'inclusion dans l'étude systématique.

### Inhibiteurs de l'ACE

Aucune étude portant sur l'utilisation des inhibiteurs de l'ACE ne répondait aux critères d'inclusion dans l'étude systématique.

### Injections de toxine botulique

Aucune étude portant sur l'utilisation des injections de toxine botulique ne répondait aux critères d'inclusion dans l'étude systématique.

---

<sup>6</sup> Neutraceutique ou nutraceutique : Le terme neutraceutique fait référence à l'ingrédient actif présent à l'état naturel dans un aliment qui procure un effet bénéfique pour la santé. Il s'agit donc d'un produit fabriqué à partir de substances alimentaires, mais rendu disponible sous forme de comprimé, de poudre, de potion ou d'autre formes médicinales habituellement non associées à des aliments, et qui s'est avéré avoir un effet physiologique bénéfique ou protecteur contre les maladies chroniques.

### 3.2.3. Avis de l'expert

Il n'existe aucune preuve de la supériorité d'une médication déterminée dans la prévention de la migraine. Le choix d'une médication est dès lors essentiellement déterminé par les effets indésirables potentiels et les comorbidités du patient. Le choix de la thérapeutique est idéalement posé en concertation avec un patient informé. (Evers 2009)

**Tableau 12:** Classification des médicaments utilisés dans la prévention de la migraine selon qu'ils sont de première, de deuxième ou de troisième intention (Evers 2009)

Médicaments de première intention	EFNS	USA
Bêta-bloquants: propranolol jusqu'à 240 mg métoprolol jusqu'à 200 mg	+ +	(+) -
Flunarizine 5 à 10 mg	+	Non disponible
Valproate jusqu'à 1800 mg	+	-
Topiramate jusqu'à 100 mg	+	(+)
Amitriptyline jusqu'à 75 mg	-	+

Médicaments de deuxième intention EFNS
Amitriptyline jusqu'à 150 mg
Petasites 2 x 75 mg
Naproxène 2 x 250 jusqu'à 500 mg
Venlafaxine 75 à 150 mg
Bisoprolol 5 à 10 mg

Médicaments de troisième intention EFNS
Acide acétylsalicylique 300 mg
Gabapentine jusqu'à 1600 mg
Magnésium >600 mg
Riboflavine 400 mg
Coenzyme Q10 300 mg
Candesartan 16 mg
Lisinopril 20 mg

A l'exception des médicaments visés dans le tableau, l'expert, S. Evers, a également mentionné d'autres substances. Leur bénéfice est documenté ci-dessous, avec la référence sur laquelle l'expert s'est basé.

#### Tanacetum Parthenium

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo réalisée sur 170 patients souffrant de plus de 4 crises par mois, Tanacetum parthenium (3 x 6,25 mg) a induit une réduction significative du nombre de crises migraineuses. (Diener 2005)

#### Petasites hybridus (racine de pétasite)

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo réalisée sur 245 patients, on a observé une amélioration significative de la migraine de 49% dans le groupe-témoin (sous placebo) et de 69% dans le groupe actif traité avec petasites hybridus. (Lipton 2004)

## Magnésium

Deux études ont étudié l'effet du magnésium sur la migraine. L'administration de 600 mg de magnésium a permis d'observer une amélioration chez 39% des patients par rapport à 21% dans le groupe placebo. Suite à l'administration d'une dose de 243 mg, l'effet était similaire dans le groupe actif (magnésium) et dans le groupe placebo. (Pfaffenrath 1996) (Peikert 1996)

## Coenzyme Q10

Une étude en double aveugle portant sur l'effet du coenzyme Q10 (3 x 100 mg) chez 42 patients a observé une diminution de la fréquence des crises de 4,3 par mois à 3,2 par mois, sans effets indésirables pertinents. (Sándor 2005)

## Riboflavine (vitamine B2)

Une étude en double aveugle contrôlée avec placebo réalisée sur 55 patients a mis en évidence une diminution de la fréquence des crises de 4 à 2 par mois avec l'administration de riboflavine, sans effets indésirables significatifs. (Schoenen 1998) (Boehnke 2004)

## Thérapie comportementale

L'exercice physique régulier, la thérapie de relaxation avec relâchement musculaire progressif, la rétroaction biologique (biofeedback) et la thérapie cognitive ont prouvé une efficacité. L'homéopathie et la psychophonie n'ont pas démontré d'efficacité.

### 3.2.4. 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 1<sup>ère</sup> 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, lanepitant, montelukast, oxcarbazepine, 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.

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

#### **3.3.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?**

Aucune recommandation publiée n'a été trouvée.

#### **3.3.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?**

Le rapport sur la littérature ne contient pas d'études relatives à la différence de traitement prophylactique selon le type de migraine (migraine chronique, migraine avec aura).

#### **3.3.3. Avis de l'expert**

La lamotrigine n'est efficace que dans la migraine avec aura. Il semble également que la flunarizine réduise à la fois la fréquence de crises migraineuses ainsi que la fréquence des auras migraineuses.

La migraine chronique d'une durée supérieure à 15 jours par mois pendant plus de trois mois et qui n'est pas provoquée par une surconsommation médicamenteuse, connaît une prévalence de 0,1% en Europe et de 1% aux Etats-Unis. Dans la prophylaxie de la migraine chronique, le topiramate et les injections de toxine botulique ont prouvé une efficacité.

#### **3.3.4. Conclusion du jury**

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.

### **3.4. Existe-t-il une progression dans le traitement?**

#### **3.4.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?**

Les recommandations considèrent qu'il est préférable de commencer le traitement par un médicament de 1<sup>er</sup> choix d'emblée. On peut envisager un traitement de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> choix lorsqu'un traitement de 1<sup>er</sup> choix s'avère inefficace, ou en cas d'effets secondaires invalidants ou de contre-indications, ou lorsque les facteurs de comorbidité du patient suggèrent un traitement de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> choix.

Le groupe de travail de l'EFNS propose d'utiliser les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol), les antagonistes calciques (flunarizine) et les antiépileptiques (acide valproïque et topiramate) comme médicaments de 1<sup>ère</sup> intention dans la prophylaxie de la migraine, tandis que le bisoprolol, l'amitriptyline, la venlafaxine, la pétasite et le naproxène sont des traitements de 2<sup>ème</sup> intention suite à une efficacité moins bien documentée et/ou d'effets secondaires plus prononcés. Ce groupe de travail

classe dans les traitements de 3<sup>ème</sup> intention, les molécules suivantes: gabapentine, riboflavine, tana-cetum parthenium, coenzyme Q10, candésartan, lisinopril, magnésium et méthysergide.

### 3.4.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?

Sur base des données de la littérature, on peut estimer l'efficacité relative de chaque molécule décrite ci-dessus. Cependant, classer ces molécules par ordre croissant (ou décroissant) d'efficacité est discutable, principalement de par le manque d'études comparatives de grande qualité. Cependant, plusieurs sociétés scientifiques ont établi des recommandations thérapeutiques en classant les différentes molécules étudiées en 3 groupes : le groupe des molécules de 1<sup>er</sup> choix (à recommander), le groupe des molécules de 2<sup>ème</sup> choix (dont l'efficacité a été démontrée, mais peut-être de façon moins claire que pour les molécules de 1<sup>er</sup> choix), et enfin le groupe des molécules de 3<sup>ème</sup> choix (molécules dont l'efficacité est incertaine). Ce classement se base principalement sur la disponibilité d'études thérapeutiques contrôlées contre placebo avec un échantillon suffisant et dont la méthodologie est correcte.

### 3.4.3. Avis de l'expert

Les experts ont précisé lors de la réunion de consensus qu'outre les traitements médicamenteux et non médicamenteux, le suivi d'un patient migraineux comporte en priorité: l'information et l'éducation du patient. Ceci inclut une explication sur les mécanismes fondamentaux de la migraine mais également sur les options thérapeutiques possibles et leurs effets secondaires potentiels. Il faut aussi expliquer au patient l'utilité de remplir un calendrier des céphalées, la possibilité d'adapter son mode de vie et d'éviter les facteurs déclenchants des crises (éviction des crises), tout comme il faut bien expliquer en détail l'utilisation adéquate de son traitement (les doses et l'horaire de la prise médicamenteuse).

Durant la réunion de consensus, l'expert Schoenen a évoqué une autre classification possible de traitements préventifs dans la migraine. Il propose ainsi de séparer les traitements prophylactiques médicamenteux en deux groupes : un groupe de traitements 'lourds' caractérisés par une efficacité importante et une action rapide mais un risque élevé d'effets secondaires, d'une part, et un groupe de traitements 'légers', d'autre part, avec une efficacité un peu moindre, et surtout une action plus lente, mais aussi une quasi absence d'effets secondaires (voir tableau ci-après).

**Tableau 13:** Traitement prophylactique - classification selon Schoenen

Traitements & Doses	Effets secondaires sélectionnés
<b>TRAITEMENTS ‘VIGOUREUX’</b>	
Acide valproïque 500-1000 mg au coucher (forme chrono)	Hépatotoxicité, fatigue, nausées, prise de poids, tremblements, tératogénicité, perte de cheveux, somnolence
β-bloquant Propranolol: 40-240 mg Bisoprolol: 5-10 mg Métoprolol: 50-200 mg	Perte d'énergie, fatigue, symptômes posturaux, contre-indiqué dans l'asthme
Flunarizine 5-10 mg/jour	Vertiges, prise de poids, dépression, parkinsonisme
Topiramate 25-100 mg/jour	Paresthésies, fatigue, nausées, atteinte cognitive
Amitriptyline 25-75 mg au coucher	Prise de poids, bouche sèche, fatigue, somnolence
Méthysergide 1-4 mg/jour	Somnolence, crampes dans les membres inférieurs, perte de cheveux, fibrose rétro-péritonéale (1 mois d'arrêt thérapeutique obligatoire après 6 mois de traitement)
<b>TRAITEMENTS ‘LÉGERS’</b>	
Riboflavine 400 mg/jour	
Coenzyme Q10 100 mg 3x/jour	
Lisinopril 10-20 mg/jour	toux
Candésartan 16 mg/jour	
Magnésium 24 mmol	
Pétasites (butterbur)	
Tanacetum parthenium (feverfew)	

### 3.4.4. Conclusion du jury

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 β-2-adrénergique) et les effets sur le système nerveux central ne plaident pas en faveur du propranolol, pourtant classé en médicament de 1<sup>ère</sup> intention. De même, il n'existe également aucune raison objective de préférer la pétasite 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.

Le jury propose d'intégrer ces différentes propositions de classement des molécules ayant un rôle prophylactique dans la migraine, en tenant compte également des données pharmaco-économiques belges. Il semble préférable de commencer un traitement préventif avec une molécule 'plus légère' chez les patients dont la fréquence de crises est relativement basse (2 à 4/mois) ou dont les crises sont rares mais invalidantes. Nous donnons la préférence à la riboflavine car elle présente un excellent profil efficacité/effets secondaires, tout en informant le patient que l'effet prophylactique n'atteindra son maximum qu'après 6-8 semaines de traitement. Chez les patients avec une fréquence

de crises plus importante (>4/mois), un traitement plus vigoureux (bêta-bloquant ou antiépileptique en 1<sup>ère</sup> ligne) et plus rapidement efficace est de mise. Ce traitement plus vigoureux peut également suivre un traitement par un neutraceutique bien conduit mais infructueux.

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 émotifs, activité physique).

### **3.5. Certains médicaments sont-ils à préférer ?**

Voir 3.4.

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

#### **3.6.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?**

Aucune recommandation publiée n'a été trouvée.

#### **3.6.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?**

Aucune étude portant sur l'optimisation du traitement préventif n'a été incluse dans le rapport sur la littérature.

#### **3.6.3. Avis de l'expert**

L'optimisation du traitement préventif n'a pas été traitée de manière explicite par l'expert.

#### **3.6.4. Conclusion du jury**

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 neutraceutique avec un bêta-bloquant ou un antiépileptique).

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

### **3.7.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?**

Aucune recommandation publiée n'a été trouvée.

### **3.7.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?**

Le rapport sur la littérature ne mentionne pas de résultats relatifs à la durée du traitement préventif.

### **3.7.3. Avis de l'expert**

Après décision d'entamer un traitement prophylactique, la dose initiale prescrite sera faible. Des effets indésirables tels que prise de poids ou vertiges disparaissent le plus souvent après quelques semaines. Les effets indésirables constituent un sujet important dont il importe de discuter avec le patient durant la consultation.

L'effet de la thérapeutique choisie ne peut être évalué qu'après deux mois. On préconise une thérapie d'une durée minimale de six mois. Après un an environ, le traitement prophylactique peut être diminué progressivement jusqu'à sa suppression complète.

### **3.7.4. Conclusion du jury**

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. (Evers 2009)

## **3.8. Quelles mesures de précaution sont nécessaires ?**

### **3.8.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?**

Aucune recommandation publiée n'a été trouvée.

### **3.8.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?**

Le rapport sur la littérature ne contient pas de résultats relatifs aux mesures de précaution.

### 3.8.3. Avis de l'expert

L'expert ne s'est pas penché sur les mesures de précaution à prendre.

### 3.8.4. Conclusion du jury

Afin de minimiser le risque d'effets secondaires 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 secondaires des antimigraineux ont été synthétisés dans le tableau de la question 3.4. 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.

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

### 3.9.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?

Aucune recommandation publiée n'a été trouvée.

### 3.9.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?

Le rapport sur la littérature ne contient pas de résultats relatifs à un effet de classe.

### 3.9.3. Avis de l'expert

L'expert n'a décrit aucun effet de classe.

### 3.9.4. Conclusion du jury

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 ?

### 4.1. Introduction

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 (ICHD, deuxième édition) 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 les 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.

### 4.2. Quel est le traitement efficace de la migraine menstruelle ?

#### 4.2.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour le traitement aigu de la MM.

#### 4.2.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?

##### 4.2.2.1. Analgésiques simples

L'utilisation des analgésiques simples n'a pas été étudiée dans le traitement de la MC et de la MM. Dans la pratique, les produits utilisés sont les mêmes que pour la migraine non menstruelle. Idéalement, le traitement de première intention devrait associer la domperidone 20 mg (voir le point 1.1.1.2.) et :

- le paracétamol 1000 mg
- l'acide acétylsalicylique 1000 mg.

GRADE (Niveau de preuve): ne s'applique pas.

Niveau de recommandation: ne s'applique pas.

##### 4.2.2.2. Préparations combinées

Association d'analgésiques versus placebo (Silberstein, 1999).

Il s'agit de l'association de paracétamol 250 mg, d'acide acétylsalicylique 250 mg et de caféine 65 mg (AAC). Cette préparation combinée a été comparée à un placebo dans trois études randomisées dans lesquelles n'était traitée qu'une seule crise migraineuse. Sur un total de 1220 sujets, 185 femmes étaient traitées pour une MM, 781 pour une migraine non menstruelle (MNM) et 1 femme n'a pas précisé son statut menstruel. La part de répondeuses (réduction de la douleur d'un niveau modéré à sévère jusqu'à une douleur légère ou à sa disparition) était nettement supérieure pour les AAC par rapport au placebo. On a également observé une amélioration de l'intolérance à la lumière, de l'intolérance au bruit et du statut fonctionnel. Les nausées se sont améliorées de manière significative dans le groupe AAC, l'effet apparaissant toutefois après 2 heures dans le groupe MNM et après 6 heures dans le groupe MM. Après 3 heures, un nombre significativement moindre de patients traités par l'AAC avaient recours à des médicaments pour un traitement d'urgence par rapport au groupe placebo.

Remarque : dans la pratique, on utilise plutôt l'association de 500 mg de paracétamol, 500 mg d'aspirine et 130 mg de caféine.

GRADE: niveau de preuve modéré.

Recommandation: forte.

#### 4.2.2.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS n'ont presque pas été étudiés dans la migraine menstruelle. Ils sont cependant fréquemment utilisés et avec succès en tant que traitement de première intention (voir le Tableau 4, page 16). Les produits suivants peuvent être recommandés :

- diclofénac 50 à 100 mg.
- naproxène sodique: 550 mg de naproxène 750 à 1250 mg.
- ibuprofène 200 à 800 mg.

#### 4.2.2.4. Agonistes spécifiques de la sérotonine (agonistes 5-HT<sub>1B/D</sub>, triptans)

Tant les études prospectives randomisées en double aveugle que les études rétrospectives montrent que les triptans sont efficaces dans la réduction des céphalées associée à la MM. Il existe des données attestant cet effet avec l'almotriptan, le naratriptan, le frovatriptan (non présent sur le marché en Belgique), le zolmitriptan, le rizatriptan, le sumatriptan en sous-cutanée et le sumatriptan peroral. Le choix du triptan est fonction d'un usage antérieur couronné ou non de succès, de la rapidité d'action, de la survenue de nausées ou de vomissements et de la préférence personnelle du patient.

##### 4.2.2.4.1. Sumatriptan

###### a) Sumatriptan 50 - 100 mg versus placebo (Nett 2003, Landy 2004, Dowson 2005, Pringsheim 2008)

La MM est définie ici comme une migraine survenant deux jours avant le début des règles jusqu'à quatre jours après celui-ci (total de 6 jours).

Aussi bien le sumatriptan 50 mg que le sumatriptan 100 mg obtiennent un meilleur score que le placebo pour ce qui concerne la disparition totale de la douleur après 2 heures et la non-réapparition de celle-ci après 24 heures.

Niveau de preuve modéré.

###### b) Sumatriptan 6 mg en sous-cutanée versus placebo (Facchinetti 1995)

La MM est définie ici comme une migraine survenant trois jours avant le début des règles jusqu'à cinq jours après celui-ci (total de 8 jours).

Le traitement avec sumatriptan s'est révélé supérieur au placebo pour différents événements-cibles : amélioration de la douleur après 2 heures, disparition complète de la douleur après 2 heures, non-réapparition de la douleur après 24 heures et recours aux médicaments pour le traitement d'urgence.

Les preuves sont de niveau faible.

#### 4.2.2.4.2. Naratriptan 2,5 mg versus placebo (Massiou 2005)

La MM est définie ici comme une migraine survenant deux jours avant le début des règles jusqu'à quatre jours après celui-ci (total de 6 jours).

L'étude avait pour objet de démontrer que le naratriptan est plus efficace que le placebo lorsque la crise de MM est traitée au cours de la phase légère. Seulement 30 % des patientes ont réussi à traiter une crise au cours de la phase de douleur légère.

Le traitement avec le naratriptan s'est révélé supérieur au placebo pour différents événements-cibles : disparition complète de la douleur après 2 heures, non-réapparition de la douleur après 24 heures et recours aux médicaments pour le traitement d'urgence.

L'amélioration de la douleur après 2 heures n'a pas été rapportée. La fréquence des effets indésirables était la même dans les deux groupes.

Les preuves sont de niveau faible à modéré pour ce qui concerne le traitement précoce de la crise de MM.

#### 4.2.2.4.3. Zolmitriptan

##### a) Zolmitriptan 1,25 – 2,5 – 5 mg versus placebo (Loder 2004, Pringsheim 2008)

La MM est définie ici comme une migraine survenant trois jours avant le début des règles jusqu'à cinq jours après celui-ci (total de 8 jours).

Quelle que soit la dose, le zolmitriptan s'est révélé supérieur au placebo pour différents événements-cibles : amélioration de la douleur après 2 heures et disparition complète de la douleur après 2 heures. La non-réapparition de la douleur après 24 heures n'a pas été rapportée. Aucune différence n'a été observée entre le zolmitriptan et le placebo en ce qui concerne la récurrence des céphalées dans les 24 heures.

##### b) Zolmitriptan 2,5 mg versus placebo (Tuchman 2006, Pringsheim 2008)

La MM est définie ici comme une migraine survenant deux jours avant le début des règles jusqu'à cinq jours après celui-ci (total de 7 jours).

Le zolmitriptan 2,5 mg s'est révélé supérieur au placebo pour différents événements-cibles : disparition complète de la douleur après 2 heures, non-réapparition de la douleur après 24 heures et recours aux médicaments pour traitement d'urgence.

Les preuves sont de niveau faible.

#### 4.2.2.4.4. Rizatriptan 10 mg versus placebo (Mannix 2007a, Pringsheim 2008)

La définition de la MM utilisée ici est celle de l'ICHD-II.

Le rizatriptan 10 mg s'est révélé supérieur au placebo pour ce qui concerne l'amélioration des céphalées après 2 heures. La non-réapparition de la céphalée après 24 n'a pas été rapportée mais le rizatriptan 10 mg a obtenu un meilleur résultat que le placebo pour le maintien de l'amélioration de la douleur après 24 heures.

Les preuves sont de niveau élevé.

### 4.2.3. Avis de l'expert

- Aucune mention n'est faite de l'utilisation des analgésiques simples dans le traitement de la MM.
- Il existe quelques études sur le traitement de la MM avec des AINS, mais le niveau de preuve est faible.
- Les triptans dans le traitement de la MM ont fait l'objet d'études plus nombreuses et plus récentes. Le niveau de preuve varie de niveau faible à élevé.
- Aucune mention n'est faite de l'utilisation des alcaloïdes de l'ergot dans le traitement de la MM.

#### 4.2.4. Conclusion du jury

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 (voir le point 2.1.5.).

Les préparations à base d'ergotamine n'ont plus leur place dans les traitements de première intention et de deuxième intention actuels (voir le point 2.4.5.). 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.

### 4.3. Prévention de la MM

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

#### 4.3.1. Miniprophylaxie

L'objectif de la miniprophylaxie 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 miniprophylaxie ne peut être administrée 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.

Il convient toutefois de souligner le fait que selon les notices belges de tous les triptans, ces produits ne peuvent être utilisés dans la prévention des crises migraineuses.

##### 4.3.1.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la miniprophylaxie de la MM.

##### 4.3.1.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?

###### 4.3.1.2.1. Naratriptan

###### a) Naratriptan 1 mg – 2,5 mg versus placebo (Newman 2001)

La MM est définie ici comme une migraine survenant deux jours avant le début des règles jusqu'à quatre jours après celui-ci (total de 6 jours).

Le naratriptan 1 mg ou 2,5 mg de même que le placebo ont été administrés deux fois par jour à compter de deux jours avant la date présumée de l'apparition de la MM pendant 5 jours. La fréquence médiane des crises et le nombre de jours avec migraine ont subi une réduction significative avec le Na-

ramig 1 mg par rapport au placebo. Il n'y avait toutefois pas de différence statistiquement significative entre le Naramig 2,5 mg et le placebo.

#### **b) Naratriptan 1 mg versus placebo (Mannix 2007b)**

La MM est définie ici comme une migraine survenant deux jours avant le début des règles jusqu'à quatre jours après celui-ci (total de 6 jours).

Le naratriptan 1 mg ou le placebo ont été administrés deux fois par jour à compter de trois jours avant la date présumée de l'apparition de la MM pendant 6 jours. Le pourcentage moyen de périodes péri-menstruelles sans migraine était significativement plus élevé avec le naratriptan. Le nombre médian de jours avec migraine était significativement moins élevé dans le groupe traité avec le naratriptan. Après la période de traitement, les patientes qui avaient pris le naratriptan ont rapporté davantage de céphalées que le groupe placebo.

GRADE: Les preuves sont de très faible niveau.

Recommandation: cette stratégie ne peut pas être recommandée.

#### **4.3.1.2.2. Zolmitriptan 2,5 mg 2 à 3 fois par jour versus placebo (Tuchman 2008)**

La MM est ici définie comme une migraine qui survient uniquement deux jours avant le début des règles et jusqu'à la fin de celles-ci.

Le zolmitriptan 2,5 mg 2 à 3 fois par jour ou le placebo ont été administrés pendant 7 jours, en commençant deux jours avant le début escompté des règles.

La part des patientes chez qui la fréquence des crises migraineuses menstruelles rapportées a diminué de 50% était nettement plus élevée avec les deux doses de zolmitriptan par rapport au placebo. L'intensité des crises était comparable dans les trois groupes.

GRADE: Les preuves sont de niveau moyen.

Recommandation: cette stratégie ne peut pas être recommandée.

#### **4.3.1.2.3. Frovatriptan 2,5 mg 1 à 2 fois par jour versus placebo (Silberstein 2004)**

La MM se définit comme une migraine survenant deux jours avant le début des règles jusqu'à quatre jours après celui-ci.

Les patientes ont été traitées pendant trois cycles avec le frovatriptan 2,5 mg une fois par jour versus frovatriptan 2,5 mg deux fois par jour versus placebo. Le traitement a été entamé deux jours avant le début escompté de la MM et s'est poursuivi pendant 6 jours. Une double dose de charge a été administrée le premier jour.

Aux deux doses, le frovatriptan a réduit l'incidence de la MM de manière statistiquement significative par rapport au placebo. On a également observé une réduction de l'intensité des céphalées. Par ailleurs, une influence positive a été notée sur la durée de la crise migraineuse exprimée en heures.

GRADE: Les preuves sont de niveau élevé.

Recommandation: cette stratégie ne peut pas être recommandée.

#### **4.3.1.3. Avis de l'expert**

Face à une MM réfractaire, plusieurs stratégies spécifiques peuvent être proposées :

- Miniprophylaxie à base d'AINS, de triptans ou d'œstradiol par voie percutanée.
- Passage à une pilule contraceptive faiblement dosée en œstrogènes et qui sera prise en continu pendant 3 à 6 mois (voir le point 4.4. Thérapie hormonale en prévention de la migraine menstruelle).

#### 4.3.1.4. 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.
- Hormonothérapie : voir le point 4.4.

#### 4.3.2. Prévention à long terme

##### 4.3.2.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prophylaxie de la MM.

##### 4.3.2.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?

Sans objet.

##### 4.3.2.3. Avis de l'expert

La même prophylaxie que celle utilisée dans la prévention de la migraine non menstruelle est employée dans le cadre de la prévention à long terme de la MM. Il est question d'une étude relative à l'utilisation des phyto-œstrogènes.

##### 4.3.2.4. Conclusion du jury

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. (Voir le point 3.2.4.).

### 4.4. L'hormonothérapie en prévention de la migraine menstruelle

#### 4.4.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prophylaxie de la MM.

#### 4.4.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?

Sans objet.

#### 4.4.3. Avis de l'expert

A l'exception de l'œstradiol par voie percutanée, il n'est pas conseillé d'instaurer une hormonothérapie dans le seul but de traiter une migraine. Il convient dans un premier temps de traiter cette dernière

comme une migraine non menstruelle. En cas de MM réfractaire, on peut passer à une pilule contraceptive faiblement dosée en œstrogènes et qui sera prise de manière continue pendant 3 à 6 mois.

#### 4.4.4. Conclusion du jury

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 patches 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.

GRADE: Les preuves sont de très faible niveau.  
Recommandation: faible.

## 4.5. Thérapie de substitution hormonale et migraine

### 4.5.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prophylaxie de la MM.

### 4.5.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?

Sans objet.

### 4.5.3. Avis de l'expert

A l'exception de l'œstradiol par voie percutanée, on ne peut pas instaurer une hormonothérapie dans le seul but de traiter une migraine. La migraine de la périménopause doit dans un premier temps être traitée comme la migraine non périménopausique. En cas de migraine réfractaire, on peut passer de la thérapie hormonale de substitution classique à un traitement plus faiblement dosé à base d'œstrogènes naturels par voie percutanée.

### 4.5.4. Conclusion du jury

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).

#### 4.5.5. 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.

GRADE: Les preuves sont de très faible qualité (absence de RCT).  
Recommandation: forte.

## 4.6. Traitement de la migraine pendant la grossesse

### 4.6.1. Que disent les recommandations déjà publiées ?

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prophylaxie de la migraine pendant la grossesse.

### 4.6.2. Que disent les études du rapport sur la littérature ?

Sans objet.

### 4.6.3. Avis de l'expert

Il est fréquent que l'on observe une amélioration de la migraine durant la grossesse, essentiellement pendant le deuxième et le troisième trimestre : 80% des patientes migraineuses remarquent une amélioration. Moins fréquemment, on note une persistance, voire une intensification, de la symptomatologie. Il convient alors de soupçonner une pathologie vasculaire (thrombose veineuse centrale).

En termes de **traitement d'attaque**, le paracétamol constitue le premier choix. L'acide acétylsalicylique et les AINS peuvent être pris durant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse mais plus tard, il convient de les éviter (risque de fermeture prématurée du canal de Botal, risque d'oligohydramnios).

Pendant 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 inopiné du sumatriptan, du naratriptan et du rizatriptan durant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse sont rassurantes (pas d'effet tératogène spécifique, taux identique de problèmes périnataux chez les migraineuses ayant utilisés des triptans au cours de la grossesse par rapport aux autres migraineuses) (Evans 2008).

Dans les **traitements prophylactiques** (MacGregor 2009, Goadsby 2008), 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) (Hunt 2008), soit en raison du manque de données (gabapentine). L'acide valproïque est considéré comme acceptable 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.

#### 4.6.4. Conclusion du jury

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.

##### 4.6.4.1. 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 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse sont rassurantes (pas d'effet tératogène spécifique, taux identique de problèmes périnataux chez les migraineuses ayant utilisés des triptans au cours de la grossesse par rapport aux autres migraineuses) (Evans 2008).

GRADE: les preuves sont de très faible qualité.  
Recommandation: forte.

#### 4.6.4.2. Traitement préventif

Pour les traitements prophylactiques (MacGregor 2009, Goadsby 2008), 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) (Hunt 2008), 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.

GRADE: les preuves sont de très faible qualité.  
Recommandation: forte.

## 5. Quels sont les particularités de la migraine chez les enfants et les adolescents ?

### 5.1. Introduction

Selon l'expert, la migraine est la céphalée la plus fréquente chez l'enfant. Il s'agit d'une affection invalidante à prédisposition génétique dont la prévalence varie entre 5 et 10%, en fonction de l'âge et du sexe, mais aussi des études.

**Tableau 14:** Prévalence de la migraine

Age	3-7ans	7-11ans	15 ans
Prévalence (%)	1,2 – 3,2	4 - 11	8 - 23
Ratio	H>F	H=F	F>H

(H= Homme, F= Femme)

L'impact sur la qualité de vie et les répercussions affectives, familiales, sociales et scolaires peuvent être considérables (Powers 2003).

60% des enfants migraineux entre 7 et 15 ans seront migraineux à l'âge adulte (Bille 1997).

### 5.2. Particularités pédiatriques

La nouvelle classification de l'International Headache Society (2004) identifie :

#### 5.2.1. La migraine sans aura (IHS : 1.1)

La migraine sans aura (retrouvée dans 70-80 % des cas) est définie par:

La survenue d'au moins 5 épisodes de céphalées présentant les caractéristiques suivantes:

- Durée variant entre 1 à 72 heures
- Présence d'au moins 2 des 4 critères suivants:
  1. Localisation bilatérale ou unilatérale (frontale/temporale)
  2. Caractère pulsatile
  3. Intensité modérée à sévère
  4. Aggravation par les activités physiques, soulagement par le sommeil
- Présence d'au moins un des critères associés suivants:
  1. Nausées et/ou vomissements
  2. Photophobie et phonophobie
- Autres pathologies organiques exclues

La migraine pédiatrique se différencie essentiellement de l'adulte par une durée plus courte (1 heure au minimum) et une localisation bilatérale.

#### 5.2.2. La migraine avec aura (IHS : 1.2)

(20-30 %)

Migraine avec aura est définie par:

La survenue d'au moins 2 épisodes de céphalées présentant les caractéristiques suivantes:

- Aura comprenant au moins un des symptômes suivants:

1. Symptômes visuels réversibles (taches brillantes, lignes brisées, scotomes, ...)
  2. Symptômes sensitifs réversibles (paresthésies, engourdissement)
  3. Trouble du langage réversible
- Au moins 2 des symptômes suivants:
    1. Troubles visuels homonymes ou symptômes sensitifs unilatéraux
    2. Progression lente de l'aura et durée variant entre 5 et 60 minutes
  - A l'exclusion d'autres pathologies

Sont aussi rapportés : hallucinations, troubles auditifs (bourdonnements, sifflements) et diminution de la force musculaire.

Cette aura précède souvent, accompagne ou succède à la douleur céphalique.  
Sa durée varie généralement entre 5 et 60 minutes.

### 5.2.3. Syndromes précurseurs de migraine ou équivalents migraineux (IHS 1.3)

Ces syndromes sont spécifiques chez l'enfant et reconnus par la classification IHS 2004. Il s'agit de manifestations acéphalgiques récurrentes et souvent stéréotypées de la petite enfance. Un traitement de fond approprié permet de réduire la fréquence et l'intensité de ce type de manifestations souvent spectaculaires.

#### a. Syndrome des vomissements cycliques (IHS : 1.3.1)

Définition: épisodes récurrents, souvent stéréotypés, de vomissements et nausées intenses. Pâleur et léthargie sont souvent associées. Entre les crises, l'examen est normal et l'enfant est asymptomatique. Les critères diagnostiques sont :

- Au moins 5 crises comportant les critères A et B
  - A- Crises récurrentes, stéréotypées de nausées intenses et vomissements durant 1 heure à 5 jours.
  - B- Répétition des vomissements au moins 4/heure durant au moins 1 heure
- Enfant asymptomatique entre les crises
- Autre pathologie (gastro-intestinale) exclue

#### b. Migraine abdominale (IHS : 1.3.2)

- Crise durant de 1 à 72 heures ;
- Intensité modérée ou sévère ;
- Localisation médiane ou périombilicale

Possédant deux des quatre caractéristiques suivantes:

- pâleur ;
- perte d'appétit ;
- vomissements ;
- nausées.

Examen intercritique normal. Autre pathologie exclue.

#### c. Vertige paroxystique bénin (non positionnel) (IHS : 1.3.3)

- Accès aigus de vertiges sévères avec déséquilibre et ataxie durant quelques minutes à quelques heures avec résolution spontanée.

Un nystagmus, nausées et pâleur peuvent être associés.

- EEG normal
- Examen intercritique normal.

### 5.3. Comorbidité

Selon l'expert, la comorbidité psychologique est fréquente: anxiété, dépression. En effet, il existe une corrélation positive entre aggravation de la migraine et difficultés psychologiques (anxiété= 11%) (Guidetti 1998).

On notera encore : Mal des transports : 49% des enfants migraineux (Mortimer 1992) et 54% des enfants céphalalgiques (Aromaa 1998), atonie, bruxisme, somnambulisme.

### 5.4. Anamnèse

Selon l'expert, la prise en charge générale consiste d'une part, à s'assurer que l'enfant est malade et connaître 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.

#### 5.4.1. Chez l'enfant en bas âge

Afin de récolter le maximum d'informations, le langage du clinicien devra donc être adapté à l'âge de l'enfant. En effet, les enfants les plus jeunes (<5-6 ans) ne sont souvent pas capables de décrire un type de douleurs «pulsatiles» et encore moins de préciser la fréquence ou la durée de leurs symptômes. Directement interrogés, ils pourront occulter une «phonophobie» ou une «photophobie» tandis que les parents préciseront le fait que l'enfant réclame calme et tranquillité.

La demande d'examens complémentaires est recommandée chez les enfants en dessous de 5 ans.

#### 5.4.2. Pour les adolescents

L'anamnèse portera sur :

- Mise en évidence de la région céphalique habituellement douloureuse.
- Fréquence moyenne et durée.
- Type et intensité des douleurs (utilisation d'une échelle d'évaluation de la douleur).
- Présence concomitante des symptômes associés.
- Pâleur du visage et cernes signalent généralement une crise sévère.
- Facteurs déclenchants: stress (notamment scolaire), fortes émotions et contrariétés, manque de sommeil, chocs céphaliques mineurs, effort physique (gymnastique), chaleur, ambiance lumineuse ou bruyante, voyage (voiture, bus...), aliments (rarement retrouvés en pratique), jeûne (hypoglycémie, sauts de repas),...
- Répercussions : affectives, familiales, sociales, scolaires.
- Les traitements reçus: lesquels ? doses ? délai d'administration ? efficacité?

L'examen physique général complète l'anamnèse.

Quel que soit l'âge, un examen neurologique normal, associé à la présence des critères diagnostiques, et conforté par l'existence d'antécédents familiaux suffit en général à poser le diagnostic de migraine.

## 5.5. Diagnostic

Le diagnostic est essentiellement clinique.

L'imagerie médicale ne doit pas être systématique, sauf si il y a présence d'un ou plusieurs de ces éléments :

- Age < 5 ans
- Examen neurologique anormal
- Modification ou aggravation des crises
- Changement de l'humeur
- Baisse des résultats scolaires
- Cassure de la courbe de croissance
- Signes d'hypertension intracrânienne

## 5.6. Diagnostic différentiel

- Pathologie ORL (sinusite)
- Perturbations de la sphère visuelle (réfraction, convergence)
- Difficultés psychologiques
- Symptômes digestifs (« crise de foie »)
- Troubles somatomorphes

## 5.7. Traitement des crises migraineuses

### 5.7.1. Revue de la littérature

Les études portant sur les enfants montrent une réponse au placebo très élevée, tant dans le traitement aigu que dans le traitement prophylactique. Les études rigoureuses sont insuffisantes pour apporter des preuves.

Il y a, en particulier chez l'enfant, un manque d'études comparatives directes entre plusieurs produits, mais elles sont également rares chez l'adulte.

**Tableau 15** : Traitement en première intention chez l'enfant et l'adolescent selon la revue de la littérature (Silver 2008, Hämäläinen 1997)

Agent	Voie	Posologie/ prise	dose max/jour	Niveau de preuve
Ibuprofène	PO	7,5-10 mg	3-4 prises	Modéré
Paracétamol	PO	15 mg/kg	4 prises	Modéré

La littérature rapporte que l'**ibuprofène** se révèle plus efficace que le placebo dans le soulagement des symptômes de la migraine, tant en ce qui concerne le nombre de patients présentant une disparition complète de la douleur après 2 heures (42% vs 21% avec le placebo) que le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures. Aucune donnée n'a été rapportée en ce qui concerne le nombre de patients n'ayant pas été confrontés à une récurrence des céphalées dans les 24 heures, le nombre de patients ayant pris un traitement de secours et la rapidité d'action (Silver 2008).

L'efficacité du **paracétamol** par rapport au placebo n'est pas démontrée, ni en ce qui concerne le nombre de patients présentant une disparition complète de la douleur après 2 heures, ni pour le

nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures. Aucune donnée n'a été rapportée en ce qui concerne le nombre de patients n'ayant pas été confrontés à une récurrence des céphalées dans les 24 heures ou à propos de la rapidité d'action (Hämäläinen 1997).

**Tableau 16** : Triptans - Utilisation chez les adolescents

Agent	Voie	Posologie/ prise	Sources	Niveau de preuve
Sumatriptan	nasal	20-50 mg	(Silver 2008)	Modéré
Almotriptan	PO	6,25-25 mg	(Linder 2008)	Modéré

**Tableau 17**: Triptans et enregistrement chez l'enfant

Almogran	<b>Enfants et adolescents</b> Les enfants âgés de moins de 18 ans ne doivent pas prendre Almo-gran.
Relert	<b>Adolescents (12 à 17 ans)</b> L'efficacité de RELERT n'a pas été établie dans cette population et son utilisation n'est par conséquent pas recommandée dans ce groupe d'âge. <b>Enfants (6 à 11 ans)</b> La sécurité d'emploi et l'efficacité de RELERT chez l'enfant n'ont pas été évaluées. Par conséquent, l'utilisation de RELERT n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge.
Naramig	<b>N'est pas destiné aux personnes âgées ni aux enfants en dessous de 18 ans.</b> <b>Naramig n'est pas recommandé</b> chez les personnes au dessus de 65 ans, ni chez les enfants en dessous de 18 ans.
Maxalt	<b>Utilisation chez l'enfant</b> Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MAXALT chez les enfants de moins de 18 ans, par conséquent MAXALT ne doit pas être administré aux enfants.
Imitrex	<b>ENFANTS DE MOINS DE 18 ANS</b> L'innocuité et l'efficacité d'Imitrex chez les enfants n'ont pas encore été établies.
Sumatriptan EG	L'administration de Sumatriptan EG aux enfants, aux adolescents et aux patients de plus de 65 ans est déconseillée.
Sumatriptan Mylan	<b>Patients âgés (de plus de 65 ans)</b> Sumatriptan Mylan comprimés est déconseillé. <b>Enfants et adolescents (de moins de 18 ans)</b> Sumatriptan Mylan comprimés ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.
Sumatriptan Sandoz	<b>Chez l'enfant et l'adolescent (moins de 18 ans) :</b> La sécurité et l'efficacité du sumatriptan n'ont pas encore été établies chez l'enfant. <b>Patients de plus de 65 ans :</b> Les données cliniques sont à ce jour insuffisantes pour recommander Sumatriptan Sandoz aux personnes âgées de plus de 65 ans.
Sumatriptan Teva	L'utilisation du Sumatriptan TEVA est déconseillée chez l'enfant, l'adolescent et la personne de plus de 65 ans.

Dans l'étude de Linder (2008), l'almotriptan se révèle plus efficace que le placebo en ce qui concerne le nombre de patients ayant présenté un soulagement de la douleur après 2 heures (fourchette de 67-73% variant en fonction de la dose versus 55% avec le placebo). D'autres critères d'évaluation pertinents n'ont pas été rapportés.

De même, le sumatriptan se montre plus efficace que le placebo dans le soulagement des symptômes de la migraine, tant en ce qui concerne le nombre de patients présentant une disparition complè-

te de la douleur après 2 heures (40% versus 26% avec le placebo) que le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures. Aucune donnée n'a été rapportée en ce qui concerne le nombre de patients n'ayant pas été confrontés à une récurrence des céphalées dans les 24 heures, le nombre de patients ayant pris un traitement de secours et la rapidité d'action. (Silver 2008)

Selon Rothner (2006), le zolmitriptan n'est pas plus efficace que le placebo dans le soulagement des symptômes de la migraine en ce qui concerne le nombre de patients présentant une disparition complète de la douleur après 2 heures et le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures. Aucune donnée n'a été rapportée en ce qui concerne le nombre de patients n'ayant pas été confrontés à une récurrence des céphalées dans les 24 heures, ni le nombre de patients ayant pris un traitement de secours, ni non plus la rapidité d'action.

Deux études – Winner 2002 et Ahonen 2006 – ont fait état de données contradictoires. Dans l'une, le rizatriptan se montre plus efficace que le placebo en ce qui concerne le nombre de patients présentant une disparition complète de la douleur après 2 heures, le nombre de patients présentant un soulagement de la douleur après 2 heures et le nombre de patients ayant pris un traitement de secours. Dans l'autre, il n'a pas été constaté de différence significative pour ces critères d'évaluation.

Ergotamine : Aucune information n'est disponible chez l'enfant.

### 5.7.2. Selon l'expert

Le traitement des crises migraineuses chez l'enfant et l'adolescent recommandé par l'expert :

**Tableau 18** : 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

(Hämäläinen 1997, Lewis 2002)

Ces traitements sont efficaces avec un bon profil de sécurité (Hämäläinen 1997, Lewis 2002).

L'expert 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) (Ahonen 2004).

## 5.8. Traitement d'urgence de la migraine pédiatrique

Expert :

- 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)

## 5.9. Traitement de fond préventif

### 5.9.1. Revue de la littérature

La revue de la littérature se focalise uniquement sur le traitement de fond de type médicamenteux.

**Tableau 19:** Traitement de fond de la migraine chez l'enfant/adolescent, selon la revue de la littérature

Molécule	Posologie	Durée	Sources	Niveau de preuves
Flunarizine	5 mg	12 semaines	Sorge 1988	Modéré
Propranolol	80-120 mg	12 semaines	Forsythe 1984	Faible
Topiramate	2-3 mg/kg/jour	20 semaines	Winner 2005b	Élevé

#### Flunarizine

Selon Sorge (1988), la flunarizine est plus active que le placebo, tant en ce qui concerne la diminution de fréquence que la durée des céphalées.

Les experts soulignent l'efficacité et la meilleure tolérance chez l'enfant que chez l'adulte, mais il y a lieu de tenir compte des avertissements mentionnés dans la notice.

Les effets secondaires qui sont rapportés : prise de poids, vertiges et somnolence.

#### Propranolol

L'efficacité est démontrée pour la réduction de la durée mais aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne le nombre d'épisodes de céphalées ni l'intensité de celles-ci.

Au niveau des effets indésirables, il existe des données limitées (sans test statistique). Aucun effet indésirable sérieux n'a été constaté. Mais tenir compte du risque d'hypotension. Contre-indiqué en cas de diabète et d'asthme.

#### Topiramate

Selon Winner (2005), le topiramate n'a qu'un effet limité (réduction de 75% au moins du nombre de jours de migraine par mois).

Au niveau des effets indésirables, il n'existe que des données limitées (sans test statistique). Aucun effet indésirable sérieux n'a été constaté à l'exception d'une perte de poids liée à l'effet anorexigène.

### 5.9.2. Avis de l'expert

Selon l'expert, un traitement de fond préventif doit toujours être considéré en cas de crises trop fréquentes et/ou invalidantes.

Il s'agira donc de bien apprécier le retentissement de la maladie migraineuse sur le fonctionnement de l'enfant tant au niveau familial que social et scolaire.

Le caractère fréquent est généralement défini par la survenue d'au moins un épisode par semaine. Toutefois, la nature «invalidante» doit aussi être évaluée. En effet, la qualité de vie d'un enfant pourrait être aussi fort perturbée par 2 crises sévères réfractaires par mois.

Une baisse des performances scolaires voire un absentéisme signent des répercussions invalidantes évidentes.

L'objectif est de diminuer significativement le nombre de crises, leur durée ainsi que leur intensité.

L'expert précise que ce traitement de fond est également efficace dans les formes de migraines sans céphalée.

**Tableau 20** : Traitement de fond de la migraine chez l'enfant/adolescent, selon l'expert

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 rapportés par l'expert sont :

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

L'expert mentionne que le propranolol est contre-indiqué en cas de diabète ou d'asthme.

### Remarque du jury

Sur base d'une étude qui ne peut être reprise dans la revue systématique de la littérature étant donné le trop petit nombre de patients inclus, la vitamine B2 (riboflavine 400 mg par jour) pourrait s'avérer efficace chez l'enfant.

## 5.10. Recommandations du jury

- L'anamnèse est prioritaire: date de début, fréquence, durée, horaire, intensité, signes associés, antécédents personnels et familiaux (hérédité ++), prise médicamenteuse, traumatisme...
- L'examen clinique et neurologique doit être complet.
- La mesure de la tension artérielle est importante.
- Si le diagnostic clinique est posé, expliquer et rassurer.
- Envisager le traitement optimal des crises et discuter de l'utilité d'un traitement de fond préventif.
- Préciser la posologie des médicaments.
- Améliorer l'hygiène de vie quotidienne : stress, sommeil, diététique,...
- Etablir un calendrier des crises, ce qui permet d'assurer un suivi adapté.

# 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.

# Bibliographie

Ahonen K, Hämäläinen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in the treatment of migraine attacks in children. *Neurology* 2004;62:883–887

Ahonen K. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006;67:1135-40

Aromaa M, Sillanpää ML, Rautava P, Helenius H. Childhood headache at school entry. *Neurology* 1998;50:1729-1736

Ashcroft DM, Millson D. Naratriptan for the treatment of acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:73-82.

Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, Pilgrim AJ, Shevlin P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology* 1994 Sep;44(9):1587-92

Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Diclofenaco intramuscular no tratamento agudo da migrânea: um estudo duplo cego placebo controlado. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:410-415.

Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 488-91

Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhäupl KM, Arnold G. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* 2004; 11: 475-477

Bomhof M, Paz J, Legg N, Allen C, Vandormael K, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. *European Neurology*. 1999;42(3):173-179.

Boureau F, Joubert JM, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination vs aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 1994;14:156-161.

Boureau F, Kappos L, Schoenen J, Esperanca P, Ashford E. A clinical comparison of sumatriptan nasal spray and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 2000;54:281-286.

Brandes JL, Kudrow D, Cady R, Tiseo PJ, Sun W, Sikes CR. Eletriptan in the early treatment of acute migraine: influence of pain intensity and time of dosing. *Cephalalgia*. 2005;25:735-42.

Cady R, Elkind A, Goldstein J, Keywood C. Randomized, placebo-controlled comparison of early use of frovatriptan in a migraine attack versus dosing after the headache has become moderate or severe. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1465-72.

Cady R, Martin V, Mauskop A, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F. Efficacy of rizatriptan 10 mg administered early in a migraine attack. *Headache* 2006;46:914-24.

Cady RK, Martin VT, Géraud G, Rodgers A, Zhang Y, Ho AP, Hustad CM, Ho TP, Connor KM, Ramsey KE. Rizatriptan 10-mg ODT for early treatment of migraine and impact of migraine education on treatment response. *Headache* 2009;49:687-96.

Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Färkilla M. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS Drugs* 2003;17:653-67.

Chen LC, Ashcroft DM. Meta-analysis of the efficacy and safety of zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2008;48:236-47.

Christie S, Göbel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003;49:20-29.

Chronicle EP, Mulleners WM. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003226. DOI: 10.1002/14651858.CD003226.pub2.

Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. A randomized controlled trial. *Headache* 2001;41:665-679.

Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993;13:117-23.

Dahlöf C. Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993;13:166-171.

Dahlöf C, Tfelt-Hansen P, Massiou H, Fazekas A, Almotriptan Study Group. Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. *Neurology* 2001;57:1811-7.

Diamond S, Elkind A, Jackson RT, Ryan R, DeBussey S, Asgharnejad M. Multiple-attack efficacy and tolerability of sumatriptan nasal spray in the treatment of migraine. *Arch Fam Med* 1998;7:234-40.

The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999;19:232-40.

Diener HC for the ASASUMAMIG Study Group. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. *Cephalalgia* 1999;19:581-588.

Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004;24:947-954.

Diener HC, Eikermann A, Gessner U, Göbel H, Haag G et al. Efficacy of 1000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004;52:50-56.

Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005;25:776-787.

Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO<sub>2</sub>-extract (MIG-99) in migraine prevention. *Cephalalgia* 2005; 25: 1031-1041

Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache* 2005;45:874-82.

Diener HC, Montagna P, Gács G, Lyczak P, Schumann G, Zöller B, Mulder LJMM, Siegel J, Edson K. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalalgia*. 2006;26:537-47.

- The Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators. Efficacy, safety and tolerability of dihydroergotamine nasal spray as monotherapy in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995;35:177-184.
- Dowson A, Ball K, Haworth D. Comparison of a fixed combination of domperidone and paracetamol (Domperamol) with sumatriptan 50 mg in moderate to severe migraine: a randomized UK primary care study. *Curr Res Med Opin* 2000;16:190-197.
- Dowson AJ, Massiou H, Laínez JM, Cabarrocas X. Almotriptan is an effective and well-tolerated treatment for migraine pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2002;22:453-61.
- Dowson AJ, Massiou H, Aurora K. Managing migraine headaches experienced by patients who self-report with menstrually related migraine: a prospective, placebo-controlled study with oral sumatriptan. *J Headache Pain* 2005;6:81-87.
- EFNS: Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81.
- Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT<sub>1</sub> agonists in pregnancy. *Ann pharmacother*. 2008 ; 42(4) : 543-9
- Evers S., Rahmann A., Kraemer C., et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology* 2006;67;497-499
- Evers S. Treatment of migraine in adults. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine. RIZIV, 26 november 2009; Brussel.
- Facchinetti F, Bonellie G, Kangasniemi P, Pascual J, Shuaib A. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol* 1995;86:911-916.
- Färkkilä M, Olesen J, Dahlöf C, Stovner LJ, ter Brugge JP, Rasmussen S, Muirhead N, Sikes C. Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalalgia* 2003;23:463-71.
- Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol (“Inderal”) in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:737-41.
- Freitag F, Taylor FR, Hamid MA, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F. Elimination of migraine-associated nausea in patients treated with rizatriptan orally disintegrating tablet (ODT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2008;48:368-77.
- Freitag F, Diamond M, Diamond S, Janssen I, Rodgers A, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache* 2008;48:921-930.
- Gallagher RM for the Dihydroergotamine Working Group. Acute treatment of migraine with dihydroergotamine nasal spray. *Arch Neurol* 1996;53:1285-1291.
- Gallagher RM, Dennish G, Spierings EL, Chitra R. A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine. *Headache* 2000;40:119-28.
- Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B, Bordini CA, Leston J, Hettiarachchi J. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2003;23:869-76.
- Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V, et al. Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. *Cephalalgia* 2000;20:30-38.
- Geraud G, Compagnon A, Rossi A on behalf of the COZAM Study Group. Zolmitriptan versus a combination of acetylsalicylic acid and metoclopramide in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, randomized, three-attack study. *Eur Neurol* 2002;47:88-98.

- Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, et al. Eletriptan in acute migraine: A double-blind, placebocontrolled comparison to sumatriptan. *Neurology* 2000;54:156-163.
- Goadsby PJ, Massiou H, Pascual J, Diener HC, Dahlöf CG, Mateos V, Dowson AJ, Raets I, Cunha L, Färkkilä M, Manzoni GC. Almotriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Acta Neurol Scand* 2007;115:34-40.
- Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, Cunha L, Ivanoff N, Falgues M, Fortea J. Early vs. non-early intervention in acute migraine-'Act when Mild (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* 2008;28:383-91.
- Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. Migraine in pregnancy. *BMJ* 2008;336:1502-4
- Göbel H, Winter P, Boswell D, Crisp A, Becker W, Hauge T, Mihout B, Niewold J, Topping J. Comparison of naratriptan and sumatriptan in recurrence-prone migraine patients. *Clin Ther* 2000;22:981-9.
- Goldstein J, Ryan R, Jiang K, et al. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. Rizatriptan Protocol 046 Study Group. *Headache*. 1998;38:737-747.
- Goldstein J, Silberstein S, Saper JR, Elkind AH, Smith TR. Acetaminophen, aspirin and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache* 2005;45:973-982.
- Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE, Lipton RB. Acetaminophen aspirin and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache* 2006;46:444-453.
- Gray RN, Goslin RE, McCrory DC et al. Drug treatments for the prevention of migraine headache. Technical review 2.3. February 1999. Prepared for the Agency for Health Care Policy and Research under Contract No. 290-94-2025. Available at: <http://www.ahrq.gov/CLINIC/tp/headachetp.htm> [cited june 06 2009]
- Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder LJ, Rosjo O, Millson DS. Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. *Eur J Neurol* 2001;8:237-45.
- Guidetti V, Galli F, Fabrizi P, Giannantoni AS, Napoli L, Bruni O, et al. Headache and psychiatric comorbidity: clinical aspects and outcome in an 8-year follow-up study. *Cephalalgia* 1998; 18:455-62.
- Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103-7.
- Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache* 1989;29:507-509.
- Havanka H, Dahlöf C, Pop PH, Diener HC, Winter P, Whitehouse H, Hassani H. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. *Clin Ther* 2000;22:970-80.
- Helfand M, Peterson K, Dana T. Drug Class Review on Beta Adrenergic Blockers. Oregon Evidence-based Practice Center. Final Report September 2007. Available at: <http://derp.ohsu.edu/about/finalproducts.cfm> [cited june 06 2009]
- Henry P, Hiesse-Provost O, Dillenscheider A, Ganry H, Insuasty J. Efficacité et tolerance de l'association effervescente aspirine – métoclopramide dans le traitement de la crise de migraine sans aura. Essai randomise en double aveugle contre placebo. *Presse Med* 1995;24:254-258.

Hoernecke R, Doenicke A. Behandlung des Migränanfalls: die Kombination Dihydroergotaminetartrat und Paracetamol im Vergleich zu den Einzelsubstanzen und Placebo. *Med Klin* 1993;88:642-648.

Hunt S, Russell A, Smithson WH et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008;71(4):272-6

International Headache Society : Classification disponible à l'adresse URL : [http://ihs-classification.org/en/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.03.01\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/02_teil1/01.03.01_migraine.html)

Ishkanian G, Blumenthal H, Webster CJ, Richardson MS, Ames M. Efficacy of sumatriptan tablets in migraineurs self-described or physiциandiagnosed as having sinus headache: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Clin Ther* 2007;29:99-109.

Jelinski SE, Becker WJ, Christie SN, Ahmad FE, Pryse-Philips W, Simpson SD. Pain free efficacy of sumatriptan in the early treatment of migraine. *Can J Neurol Sci* 2006;33:73-9.

Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N, Karabetsos A, Kehagioglou K. Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: a double-blind study. *Headache* 1992;32:98-100.

Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia* 2000;20:233-243.

Kolodny A, Polis A, Battisti WP, Johnson-Pratt L, Skobieranda F, Rizatriptan Protocol 052 Study Group. Comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg tablets and sumatriptan 25 mg and 50 mg tablets. *Cephalalgia* 2004;24:540-6.

Landy S, Savani N, Shackelford S, Loftus J, Jones M. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets administered during the mild-pain phase of menstrually associated migraine. *Int J Clin Pract* 2004;58:913-919.

Láinez MJA, Galván J, Heras J, Vila C. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol* 2007;14:269-275.

Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2000;20:663-667.

Lewis DW, Kellstein D, Burke B, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache. *Headache* 2002;42:780-786.

Lewis D, Winner P, Saper J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects to 12 to 17 years of age. *Pediatrics* 2009;123:924-39.

Limmroth V, May A, Diener HC. Lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999;41:88-93.

Linde K, Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD003225. DOI: 10.1002/14651858.CD003225.pub2.

Linder SL, Mathew NT, Cady RK et al. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2008;48:1326-36.

Lipton R, Stewart WE, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin and caffeine in alleviating migraine headache pain. Three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998;55:210-217.

- Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based Study. *Arch Intern Med* 2000;160:3486-3492.
- Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJA, Sawyer JPC. Stratified care vs step care strategies for migraine: The disability in strategies of care (DISC) study: a randomized trial. *JAMA* 2000 284: 2599-2605
- Lipton RB, Göbel H, Einhüpl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63: 2240-2244
- Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS, Yataco AR, Sorrentino JV, Quiring JN. Aspirin is efficacious for the treatment of acute migraine. *Headache* 2005;485:283-292.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-439.
- Loder E, Brandes JL, Silberstein S, et al. Preference comparison of rizatriptan ODT 10- mg and sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Headache* 2001;41:745-753.
- Loder E, Silberstein SD, Abu-Shakra S, Mueller L, Smith T. Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2004;44:120-130.
- MacGregor EA, Dowson A, Davies PTG. Mouth-dispersable aspirin in the treatment of migraine: a placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:249-255.
- MacGregor EA, Frith A, Ellis J et al. *Neurology* 2006 Dec 26; 67 (12): 2159-63.
- MacGregor EA. Management of migraine during pregnancy. *Progress in Neurology and Psychiatry*, October 2009:21-4
- Mannix LK, Loder E, Nett R, Mueller L, Rodgers A et al. Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine two prospective randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Cephalalgia* 2007;27:414-421.
- Mannix LK, Savani N, Landy S, Valade D, Shackelford S et al. Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache* 2007;47:1037-1049.
- Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, Bousser MG. Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1991;11:59-63.
- Massiou H, Jamin C, Hinzelin G, Bidaut-Mazel C et al. Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. *Eur J Neurol* 2005;12:774-781.
- Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. *Headache* 2003;43:214-22.
- Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Early treatment of migraine with rizatriptan: a placebo-controlled study. *Headache* 2004;44:669-73.
- Mathew NT, Finlayson G, Smith TR, Cady RK, Adelman J, Mao L, Wright P, Greenberg SJ, AEGIS Investigator Study Group. Early intervention with almotriptan: results of the AEGIS trial (AXERT Early Migraine Intervention Study). *Headache* 2007;47:189-98.
- McDonagh M, Peterson K, Lee N, Thakurta S. Drug Class Review. Antiepileptic drugs for indications other than epilepsy. Final report update 2. October 2008. Available at: <http://derp.ohsu.edu/about/finalproducts.cfm> [cited June 06 2009]

Misra UK, Kalita J, Yadav RK. Rizatriptan vs ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2007;8:175-179.

Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using ad hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:109-101.

The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31:314-322.

Nestvold K, Kloster R, Partinen M, Sulkava R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. *Cephalgia* 1985;5:115-119.

Nett R, Landy S, Shackleford S, Richardson MS, Ames M, Lener M. Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstet Gynecol* 2003;102:835-842.

Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB et al. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41:248-256.

Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004;11:671-7.

The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992;32:177-184.

Pascual J, Falk RM, Piessens F, Prusinski A, Docekal P, Robert M, Ferrer P, Luria X, Segarra R, Zayas JM. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia* 2000;20:588-96.

Pascual J, Vega P, Diener HC, Allen C, Vrijens F, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. *Cephalgia* 2000;20:455-61.

Pascual J, Bussone G, Hernandez JF, Allen C, Vrijens F, Patel K; Rizatriptan-Sumatriptan Preference Study Group. Comparison of preference for rizatriptan 10-mg wafer versus sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Eur Neurol* 2001;45:275-83.

Pascual J, Mateos V, Roig C, Sanchez-Del-Rio M, Jiménez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache* 2007;47:1152-68.

Peikert A, Becker WJ, Ashford EA, Dahlof C, Hassani H, Salonen RJ. Sumatriptan nasal spray: a dose-ranging study in the acute treatment of migraine. *Eur J Neurol* 1999;6:43-9.

Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH, Taneri Z, Soyka D, Göbel H, Fischer M. Magnesium in the prophylaxis of migraine - a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia* 1996; 16: 257-263

Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalgia* 1996; 16: 257-26

Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of Life in Childhood Migraines: Clinical Impact and Comparison to Other Chronic Illnesses. *Pediatrics* 2003; Vol. 112 No. 1 July 2003, pp. e1-e5

Pradalier A, Rancurel G, Dordain G, Verdure L, Rascol A, Dry J. Acute migraine attack therapy: comparison of naproxen sodium and an ergotamine tartrate compound. *Cephalgia* 1985;5:107-113.

- Pradalier A, Guérard des Lauriers A, Scheck F, Peraudeau P, Lacoste JP, Cajfinger F. Association carbasalate calcique-métoclopramide versus di-hydroergotamine dans le traitement de la crise de migraine. *Path Biol* 1995;43:806-813.
- Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence based review. *Neurology* 2008;70:1555-1563.
- Rothner AD, Wasiewski W, Winner P et al. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. *Headache* 2006;46:101-9.
- Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussey S, Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Results of two clinical studies. *Neurology* 1997;49:1225-30.
- Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, Seidel L, Agosti RM, Schoenen J. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 713-715)
- Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni GC, Nappi G. Effectiveness of ibuprofen narginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18:145-50 (Abstract only).
- Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G, Forster E, Haughie S. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology* 2002;59:1210-7.
- Sargent JD, Baumel B, Peters K, Diamond S, Saper JR et al. Aborting a migraine attack: naproxen sodium v ergotamine plus caffeine. *Headache* 1988;28:263-266.
- Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis : a randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50: 466-470.
- Schoenen J, De Klippel N, Giurgea S, Herroelen L, Jacquy J et al. Almotriptan and its combination with aceclofenac for migraine attacks: a study of efficacy and the influence of auto-evaluated brush allodynia. *Cephalgia* 2008;28:1095-1105.
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Diagnosis and management of headache in adults. November 2008.
- Silberstein SD, Armellino JJ, Hoffman HD et al. Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine: results from three randomized, placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 1999 Mar;21(3):475-91.
- Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C and Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004;63:261-269.
- Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2008;44:3-9
- Smith TR et al. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache.* 2005;45:983-91.
- Sorge F, De Simone R, Marano E et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalgia* 1988;8:1-6
- Spierings ELH, Gomez-Mancilla B, Grosz DE, Rowland CR, Whaley FS, Jirgens KJ. Oral almotriptan vs oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine: A doubleblind, randomized, parallel-group, optimum-dose comparison. *Archives of Neurology.* 2001;58(6):944-950.
- Stark S, Spierings EL, McNeal S, Putnam GP, Bolden-Watson CP, O'Quinn S. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000;40:513-20.

Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003;23:942-52.

Stewart WF, et al. AMPP Advisory Group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008 Nov;28(11):1170-8.

Suthisisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W et al. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann pharmacother* 2007;41:1782-91.

Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aprotin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double blind study. *Cephalalgia* 1984;4:107-111.

Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995;346:923-926.

Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia* 1998;18:532-8.

Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache* 1998;38:748-755.

Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C, Diener HC, Ferrari MD, Goadsby PJ, Guidetti V, Jones B, Lipton RB, Massiou H, Meinert C, Sandrini G, Steiner T, Winter PB Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. [Cephalalgia](#). 2000;20(9):765-86.

Tokola RT, Kangasniemi P, Neuvonen PJ, Tokola O. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1984;4:253-263.

Touchon J, Bertin L, Pilgrim AJ, Ashford E, Bès A. A comparison of subcutaneous sumatriptan and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Neurology* 1996;47:361-365.

Treves TA, Streiffler M, Korczyn AD. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 1992;32:280-282.

Tuchman M, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Efficacy and tolerability of zolmitriptan oral tablet in the treatment of menstrual migraine. *CNS Drugs* 2006;20:1019-1026.

Tuchman MM, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine. A randomized, placebo-controlled study. *CNS Drugs* 2008;22:877-886.

Vécsei L, Gallacchi G, Sági I, Semjén J, Tajti J, Szok D, Müller M, Vadass P, Kerékgyártó M. Diclofenac epolamine is effective in the treatment of acute migraine attacks. A randomized, crossover, double blind, placebo-controlled, clinical study. *Cephalalgia* 2007;27:29-34.

Visser WH, Terwindt GM, Reines SA, Jiang K, Lines CR, Ferrari MD. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. Dutch/US Rizatriptan Study Group. *Archives of Neurology*. 1996;53:1132-1137.

Wendt J, Cady R, Singer R, Peters K, Webster C, Kori S, Byrd S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and tolerability of a 4-mg dose of subcutaneous sumatriptan for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Clin Ther* 2006;28:517-26.

Winner P, Ricalde O, Le Force B, Saper J, Margul B. A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996;53:180-184.

Winner P. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:49-55.

Winner P, Landy S, Richardson M, Ames M. Early intervention in migraine with sumatriptan tablets 50 mg versus 100 mg: a pooled analysis of data from six clinical trials. *Clin Ther* 2005;27:1785-94.

Winner P, Pearlman EM, Linder SL. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:1304-12.

Winner P, Adelman J, Aurora S, Lener ME, Ames M. Efficacy and tolerability of sumatriptan injection for the treatment of morning migraine: two multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled studies in adults. *Clin Ther* 2006;28:1582-91.